

Lorena García Fernández

# Determinación de niveles de homocisteína en pacientes con esclerosis múltiple y su posible relación con deterioro cognitivo

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
Mostacero Miguel, Enrique  
Íñiguez Martínez, Cristina

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>





**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

# DETERMINACIÓN DE NIVELES DE HOMOCISTEÍNA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SU POSIBLE RELACIÓN CON DETERIORO COGNITIVO

Autor

Lorena García Fernandez

Director/es

Mostacero Miguel, Enrique

Íñiguez Martínez, Cristina

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016





Departamento de  
Medicina, Psiquiatría  
y Dermatología  
**Universidad Zaragoza**



**Universidad Zaragoza**

TESIS DOCTORAL

“DETERMINACIÓN DE NIVELES DE HOMOCISTEÍNA EN PACIENTES CON  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y SU POSIBLE RELACIÓN CON DETERIORO  
COGNITIVO.”

AUTORA:

LORENA GARCÍA FERNÁNDEZ

DIRECTORES:

Dra. CRISTINA IÑIGUEZ MARTINEZ

Dr. ENRIQUE MOSTACERO MIGUEL

ZARAGOZA, 2015



Dña. Cristina Iñiguez Martínez, Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora Asociada del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Jefa de sección del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

D. Enrique Mostacero Miguel, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

CERTIFICAN: Que las investigaciones que se exponen han sido realizadas bajo nuestra dirección por Doña Lorena García Fernández, en el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología, correspondiendo fielmente a los resultados obtenidos y siendo conforme para ser presentada y obtener el grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ante el Tribunal que en su día se designe.





## DEDICATORIA

---

A mis padres, sin ellos no sería quien soy.

A Víctor, las palabras se me quedan cortas.

A Jara, ahora todo es por y para ti.



## AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar me gustaría empezar por mis directores de tesis, y de forma muy especial mi agradecimiento más sincero a Cristina, desde luego que sin ti este trabajo no habría sido posible, en las distintas etapas de la elaboración de este proyecto siempre has estado ahí con tu apoyo y con palabras de ánimo que han sido imprescindibles para poder concluir este propósito. Me has inculcado entusiasmo por la Neurología en general y por la Esclerosis Múltiple en particular. Muchas gracias.

En diferentes momentos durante este tiempo siempre he recibido por parte de mis compañeros del HCU, los de la tortilla, los del Somontano y el New Team gestos y palabras de aliento que me han hecho también seguir para adelante, soy consciente que ha sido y es una sobrecarga en especial para los dos últimos. También tengo que hacer partícipes a mis Neuronenas, me habéis ayudado cuando trabajábamos juntas y ahora desde la distancia. Muchas gracias.

A Esther por su disponibilidad, interés y consejos en la etapa final de esta tesis. Muchas gracias.

A Carlos por su asesoramiento en el análisis estadístico de los datos. Muchas gracias.

No me puedo dejar a Blanca, Sandra, Elena, Vicky, Toya, Paula, Juanjo, Maite, María Jesús y Puri por vuestra ayuda y por la fuerza que me habéis transmitido. Muchas gracias.

En otro orden, el personal, a mis hermanos y cuñados doblemente, por vuestro apoyo, cariño y amor incondicional en todo momento y por estar conmigo y sobre todo con Jara cuando yo no he podido. Muchas gracias.

A mis sobris, vuestra energía en la vida es un estímulo. Muchas gracias.

A mis padres y a Víctor por creer siempre en mí. Muchas gracias.

A mis amigas de toda la vida, por vuestra amistad y compañía durante esta aventura, sobre todo a Bea, sin ti no habría sido lo mismo. Muchas gracias.

Y por último, a todos los pacientes, que participaron de forma desinteresada en esta idea, sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible. Muchas gracias.



"Es preciso sacudir enérgicamente el bosque de las neuronas cerebrales adormecidas; es menester hacerlas vibrar con la emoción de lo nuevo e infundirles nobles y elevadas inquietudes."

D. Santiago Ramón y Cajal.

“El yo esencial del paciente es muy importante en los campos superiores de la Neurología y la Psicología; está implicada aquí esencialmente la personalidad del enfermo, y no pueden desmembrarse el estudio de la enfermedad y de la identidad.”

Oliver Sacks.



## ABREVIATURAS

---





## ABREVIATURAS

AG: Acetato de Glatirámero.

AZT: Azatioprina.

BHE: Barrera hematoencefálica.

BICAMS: Del inglés Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis.

BRB-N: Batería de Rao (del inglés Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test).

BOC: Bandas Oligoclonales.

CIS: Síndrome clínico aislado (del inglés Clinical Isolated Syndrome).

CPA's: Células presentadoras de antígenos.

DC: Deterioro cognitivo.

DS: Desviación estándar.

DIT: Diseminación en tiempo (del inglés Dissemination in time).

DIS: Diseminación en espacio (del inglés Dissemination in space).

DMT: Dimetilm fumarato.

EAE: Encefalitis Alérgica Experimental.

EM: Esclerosis Múltiple.

EMCD: Esclerosis Múltiple Clínicamente Definida.

EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva.

EMPR: Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente.

EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente.

EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva.

EDSS: Escala de Estado de Discapacidad Ampliada (del inglés Expanded Disability Status Scale).

Fig: Figura.

FME: Fármacos modificadores de enfermedad.

FRV: Factores de Riesgo Vascular

FST: Faces Symbol Test

9-HPT: Del inglés Nine Hole Peg Test (incluido dentro de La Escala Funcional Compuesta para la EM).

Gd: Gadolinio.

Hc: Homocisteína.

ITF  $\beta$ : Interferón  $\beta$ .

Ig: Inmunoglobulina.

Im: Intramuscular.

IL: Interleucina.

Iv: Intravenoso.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

MSFC: Escala Funcional Compuesta para la EM (del inglés Multiple Sclerosis Functional Composite).

MSIF: Federación Internacional de Esclerosis Múltiple (del inglés Multiple Sclerosis International Federation).

nmol / l: nanomoles por litro.

NTZ: Natalizumab.

Sc: Subcutáneo.

SDMT: Del inglés Symbol Digit Modalities Test.

SB: Sustancia Blanca.

SG: Sustancia Gris.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SRT: Del inglés Selective Reminding Test.

SRT CLRT: Del inglés Selective Reminding Test (Consistent long-term retrieval).

SRT LTS: Del inglés Selective Reminding Test (Long-term storage).

SRT D: Del inglés Selective Reminding Test (Delayed).

SPART: Del inglés Spatial Recall Test.

SPART D: Del inglés Spatial Recall Test (Delayed).

ROS: Especies reactivas de oxígeno (del inglés reactive oxygen species).

TAB: Tasa anualizada de brotes.

TWT: Del inglés Timed Walk Test.

OCT: Tomografía de coherencia óptica (del inglés optical coherence tomography).

PASAT: Del inglés Paced Auditory Serial Addition Test.

PE: Potenciales Evocados.

PEV: Potenciales Evocados visuales.

RIS: Síndrome radiológico aislado (del inglés Radiologically Isolated Syndrome).

RM: Resonancia Magnética.

VJC: Virus JC.

VEB: Virus Epstein Barr.

Vo: Vía oral.

VPI: Velocidad de procesamiento de la información.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

## ÍNDICE

---



## ÍNDICE

---

Introducción.....	25
Capítulo 1: EM; Aspectos Clínicos, Diagnósticos y Tratamiento.....	29
1.1 Breve reseña histórica.....	29
1.2 Concepto de EM.....	30
1.3 Epidemiología.....	30
1.4 Anatomía Patológica.....	32
1.5 Etiopatogenia.....	33
1.5.1 Factores inmunológicos.....	34
1.5.2 Factores genéticos.....	35
1.5.3 Factores ambientales.....	36
1.6 Fisiopatología.....	37
1.7 Características Clínicas.....	39
1.7.1 Fenotipos/Formas clínicas de EM.....	39
1.7.2 Síntomas sugestivos de EM.....	44
1.8 Diagnóstico.....	48
1.8.1 Criterios diagnósticos.....	48
1.8.2 Pruebas diagnósticas.....	51
1.9 Tratamiento.....	54
1.9.1 Tratamiento modificador del curso de la enfermedad.....	54
1.9.2 Tratamiento del brote.....	64
1.9.3 Tratamiento sintomático.....	65
1.10 Pronóstico.....	66
1.11 Importancia social y económica de la EM.....	67
Capítulo 2. Neuropsicología y DC en la EM.....	71
2.1 Introducción.....	71
2.2 Exploración Neuropsicológica.....	72
2.3 Perfil Neuropsicológico en la EM.....	77
2.4 Neuroimagen y DC.....	84
2.5 Relación entre DC y variables clínicas de la EM.....	86
2.6 Relación entre DC y trastornos del ánimo / afectivos.....	87

2.7 Relación entre DC y Fatiga. ....	88
2.8 DC en la EM y calidad de vida.....	90
2.9 Tratamiento del DC en EM. ....	91
Capítulo 3: Diseño de la Investigación y Objetivos. ....	95
3.1 Planteamiento del problema. Justificación. ....	95
3.2 Objetivos.....	98
3.3 Tipo de estudio. ....	99
Capítulo 4: Metodología.....	103
4.1 Procedimiento.....	103
4.2 Muestra. ....	103
4.2.1 Criterios de inclusión. ....	103
4.2.2 Criterios de exclusión.....	103
4.3 Recolección de datos. ....	104
4.3.1 Datos sociodemográficos. ....	104
4.3.2 Datos clínicos de la EM. ....	104
4.3.3 Otros.....	106
4.4 Valoración Neurológica.....	106
4.4.1 EDSS.....	106
4.4.2 MSFC. ....	107
4.5 Instrumentos de evaluación. ....	109
4.5.1 Test Neuropsicológicos.....	109
4.5.2 Test de Depresión.....	112
4.5.3 Test de Fatiga. ....	113
4.6 Valoración analítica.....	113
4.6.1 Niveles séricos de Hc.....	113
4.6.2 Niveles séricos de Vitamina B12. ....	114
4.6.3 Niveles séricos de Ácido fólico. ....	114
4.6.4 Niveles séricos de TSH. ....	114
4.7 Análisis estadístico. ....	114
4.8 Soporte informático. ....	116
Capítulo 5: Resultados.....	119
5.1 Análisis descriptivo de la muestra de estudio.....	119
5.1.1 Variables Sociodemográficas.....	119



5.1.2 Variables Clínicas de la EM.....	119
5.1.3 Depresión y Fatiga. ....	121
5.1.4 Resultados de la exploración neuropsicológica. ....	122
5.1.5 Determinaciones sanguíneas. ....	125
5.1.6 Factores de Riesgo Vascular. ....	125
5.2 Análisis inferencial de la muestra de estudio. ....	126
5.2.1 Análisis de variables de la muestra según Deterioro Cognitivo. ....	127
5.2.1.1 Relación de DC con variables sociodemográficas.....	127
5.2.1.2 Relación de DC con variables clínicas de la EM.....	127
5.2.1.3 Relación de DC con los resultados de la exploración neuropsicológica (puntuaciones directas de los test). ....	128
5.2.1.4 Relación de DC con los resultados de la exploración neuropsicológica (tomando cada test como normales o patológicos).....	129
5.2.1.5 Relación de DC con las determinaciones sanguíneas. ....	130
5.2.1.6 Relación de DC con Depresión y Fatiga.....	130
5.2.1.7 Relación de DC con los FRV. ....	131
5.2.2 Análisis de variables de la muestra según Hc. ....	131
5.2.2.1 Relación de Hc con variables sociodemográficas. ....	131
5.2.2.2 Relación de Hc con variables clínicas de la EM.....	132
5.2.2.3 Relación de Hc con los resultados de la exploración neuropsicológica. ....	132
5.2.2.4 Relación de Hc con DC. ....	133
5.2.2.5 Relación de Hc con Depresión y Fatiga. ....	134
5.2.2.6 Relación de Hc con las demás determinaciones sanguíneas. ....	134
5.2.2.7 Relación de Hc con los FRV. ....	135
5.2.3 Análisis de variables de la muestra según la forma clínica de la EM. ....	135
5.2.3.1 Análisis de variables de especial relevancia y la forma clínica de los pacientes.....	135
5.2.3.2 Análisis de los resultados de la puntuación directa de los test según diagnóstico de EM o CIS.....	136
5.2.3.3 Análisis de los resultados de la puntuación directa de los test y forma clínica de EM. ....	136
5.2.4 Otros resultados de interés. ....	142
5.2.4.1 Análisis de los resultados de los test en puntuaciones directas y depresión.....	142
5.2.4.2 Análisis de los resultados de las puntuaciones directas de los test y fatiga.....	147

5.2.4.3 Análisis de los resultados de las puntuaciones directas de los test y nivel de estudios. ....	151
5.2.4.4 Correlaciones .....	156
5.2.4.5 Estudio de Sensibilidad y Especificidad de los test para el diagnóstico de DC. ....	159
Capítulo 6: Discusión. ....	163
6.1 Características de la muestra del estudio. ....	164
6.2 Perfil neuropsicológico de la muestra. ....	166
6.3 Relación de Hc y DC en pacientes con EM.....	168
6.4 Relación de DC y otras variables. ....	170
6.5 Relación de Hc y otras variables. ....	171
6.6 Limitaciones del estudio.....	173
Conclusiones. ....	177
Índice de Figuras .....	181
Índice de Tablas.....	187
Anexos.....	191
Bibliografía.....	211

## INTRODUCCIÓN

---



## Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurológica clínicamente heterogénea donde los síntomas son producidos por mecanismos patogénicos inmunes en relación a la inflamación del Sistema Nervioso Central (SNC), desmielinización y degeneración axonal, la causa es todavía desconocida. (1) Afecta sobre todo a pacientes adultos jóvenes en pleno desarrollo de sus actividades sociales, laborales y familiares, por lo que alteraciones en las funciones superiores cobran, si cabe, mayor importancia al interferir notablemente en la calidad de vida de los pacientes y de su entorno.

El deterioro cognitivo (DC) severo es poco frecuente dentro de la enfermedad, los últimos estudios hablan de menos del 5%. (2) Sin embargo la presencia de DC ya en etapas iniciales de la enfermedad objetivado con diferentes test es de entre el 40 al 70% de los pacientes. (3) El patrón cognitivo muestra alteraciones en el razonamiento abstracto, problemas de atención, velocidad de procesamiento de información y déficit de memoria reciente. (4) El grado de deterioro se ha relacionado con la carga lesional y atrofia cerebral en resonancia magnética (RM), el tiempo de evolución de la enfermedad, el grado de discapacidad y se ha implicado tanto a sustancia blanca (SB) como a sustancia gris (SG). (5) Otros factores que pueden incidir en el rendimiento cognitivo de estos pacientes pueden ser la depresión y la fatiga, síntomas frecuentes en pacientes con EM. (6)

La homocisteína es un aminoácido que se sintetiza en el organismo a partir de la metionina, se ha demostrado que su nivel aumentado en plasma es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis y de enfermedad tromboembólica. Su aumento se produce principalmente por alteraciones genéticas en las enzimas encargadas de su producción o bien por factores dietéticos. (7) En los últimos años se ha investigado su posible relación con el DC en varias enfermedades neurológicas como en la Enfermedad de Alzheimer o en la Enfermedad de Parkinson dado su efecto tóxico a

nivel de SNC a diferentes niveles de actuación. (8)(9) En la EM también hay hallazgos que encuentran una posible relación entre hiperhomocisteinemia y mayor grado de DC en estos pacientes. (10)(11) Parece interesante profundizar en dicha línea, dada la importancia del DC y su influencia en la calidad de vida de los pacientes y para en un futuro también investigar posibilidades terapéuticas en este contexto.

## **CAPÍTULO 1**

**EM; Aspectos Clínicos, Diagnósticos y Tratamiento.**

---





## Capítulo 1: EM; Aspectos Clínicos, Diagnósticos y Tratamiento.

### 1.1 Breve reseña histórica.

Como dijo Auguste Comte, pensador francés del siglo XIX “Para comprender una ciencia es necesario conocer su historia”, me gustaría iniciar este trabajo introduciendo unas pequeñas indicaciones de como se inició el estudio y conocimiento de la EM.

Las primeras menciones de la enfermedad se otorgan de forma casi simultánea a Robert Carswell y Jean Cruveilhier, dos anatomistas, quienes reconocen una enfermedad distinta, presentan ilustraciones en detalle de lesiones postmortem y desarrollan correlaciones clínico-patológicas entre los años 1828 y 1842. La contribución de Cruveilhier fue más allá de la descripción de su patología; él fue el primero en registrar detalles clínicos de un paciente en el que más tarde encontró las lesiones neuronales. (12)(13)

En la figura 1 se muestra una ilustración del atlas de Cruveilhier, con lesiones diseminadas del sistema nervioso descritas como de forma irregular y de color amarillo amarronado.



Fig.1 Ilustración de lesiones de EM del atlas de Cruveilhier.(14)

Se atribuye a Jean Marie Charcot, neurólogo francés y profesor de anatomía patológica de la segunda mitad del siglo XIX las extraordinarias descripciones de sus pacientes y

las distintas enfermedades que afectan al SNC entre ellas la “esclerosis en placas diseminadas”, reseñada en sus *Leçons sur les maladies du système nerveux*, así como la difusión de este conocimiento dentro de la comunidad científica ya que posteriormente proliferó la investigación de dicha enfermedad en Europa. (15) Desarrolló los primeros criterios diagnósticos ahora conocidos como la triada de Charcot: diplopía, temblor de intención y disartria. (16)

## 1.2 Concepto de EM.

La descripción más completa parece la de la Sociedad Nacional de EM de Reino Unido: La EM implica un proceso de mediación inmune en la que una respuesta anormal del sistema inmune se dirige contra el SNC, atacando la mielina. La diana para la cual las células inmunes están sensibilizadas al ataque se desconoce, por lo que la EM es considerada por muchos expertos como "inmune" en lugar de "autoinmune". Según la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple, (Multiple Sclerosis International Federation, MSIF) se describe la EM como “una enfermedad inflamatoria desmielinizante que afecta al SNC, que produce sintomatología variada según las áreas de lesión (cerebro/medula espinal)”, es la enfermedad más común del SNC en adultos jóvenes. Se conoce de la susceptibilidad genética de su desarrollo y para la cual hasta el momento no hay tratamiento curativo pero si tratamientos que pueden modificar el curso de la enfermedad. (17)

## 1.3 Epidemiología.

Los estudios epidemiológicos en la EM resultan más complejos que en otras enfermedades por sus características: es una enfermedad relativamente rara, con un periodo de latencia probablemente prolongado, sin una prueba diagnóstica patognomónica y con una expresión clínica muy heterogénea. (18)

Se considera que el número total de personas con EM a nivel mundial es de 2.3 millones en 2013, calculado con una prevalencia media global de 33 casos/100.000 habitantes. Con una distribución irregular, la cual se expone en la figura 3, (19) de ellas unas 45.000 están en España. (20)

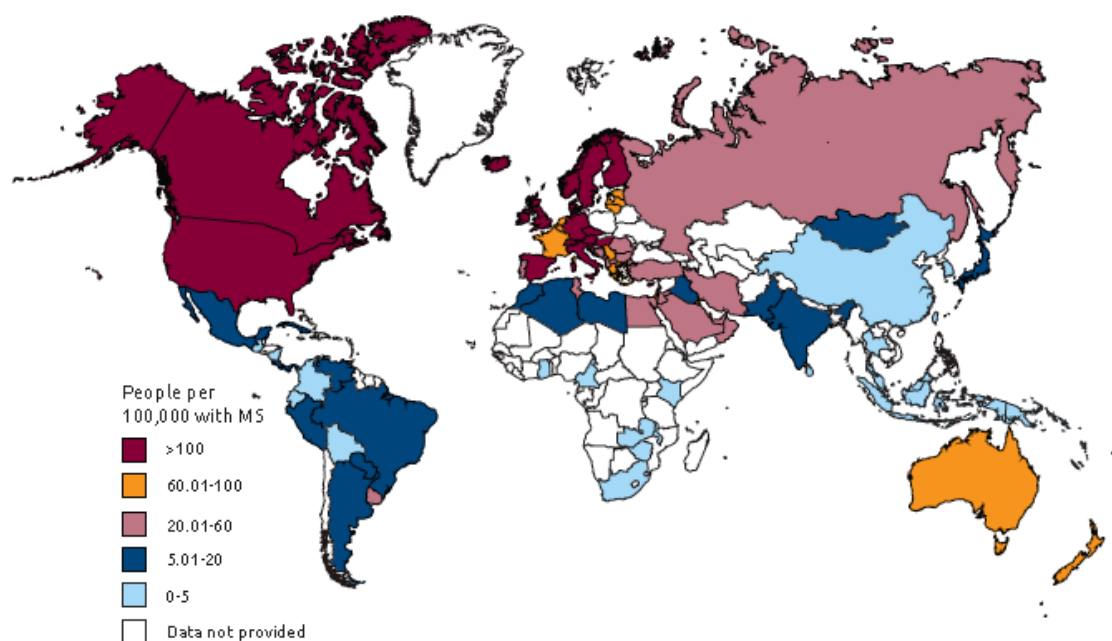


Fig. 2 Mapa con la prevalencia mundial de EM por país (2013). (19)

Europa es considerada como una región de alta prevalencia de EM, definida por Kurtzke como  $\geq 30/100.000$ . (21)

A nivel español son numerosos los estudios realizados, las estimaciones de prevalencia más bajas se originaron a partir de dos primeros estudios, realizados en la década de 1980; en la Isla de Lanzarote, en las Islas Canarias (15 / 100.000) (22) y en la ciudad de Valencia (17.7 / 100.000). (23) La prevalencia ha aumentado con el tiempo con las estimaciones más altas (entre 72 y 77 / 100.000) observadas en más recientes estudios, entre ellos en zonas aragonesas (Teruel). (24)(25)(26)(27)(28)(29)(30)

Sendos estudios españoles han valorado la incidencia anual, los valores van desde 2.2 hasta 5.3 / 100.000 con las estimaciones más altas a partir de estudios concluidos después del año 2000. (23)(24)(25)(29)(30)(31)(32)(33)(34)(35)

Cabe destacar un estudio reciente realizado en La Rioja en el año 2014 con resultados muy similares a los publicados por otros grupos españoles (prevalencia 65 casos/100.000 habitante, incidencia 3.5 casos/100.000 habitantes-año y mortalidad 0.26 casos/100.000 habitantes). (36)

Respecto a la mortalidad España se sitúa entre los países de riesgo medio con 0.35 fallecimientos /100.000 habitantes/año. (37) Al menos el 50% de los pacientes mueren directamente por causas relacionadas con la EM. (38)

El inicio de la enfermedad es infrecuente por debajo de los 15 años y por encima de los 50 años de edad. La media de inicio oscila entre los 29 y 32 años en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR), mientras que en las formas progresivas es más tardía, en torno a los 35-39 años. Se estima una reducción de la esperanza de vida de 10 años. (39)

La ratio mujer/hombre global es aproximadamente 2, los valores van desde 1.6 para Europa Suroriental a 2.7 para los estudios de la Europa Central. (40) La ratio mujer/hombre en la EM ha aumentado sustancialmente a lo largo del siglo pasado en todo el mundo. La creciente frecuencia de la EM en el sexo femenino es un factor clave para el aumento de la prevalencia mundial de la EM, las causas de esta tendencia están aún por aclarar, se postulan distintas hipótesis como factores de la historia reproductiva de la mujer, deficiencia de vitamina D, infección por el virus de Epstein - Barr (VEB) y el tabaquismo. (41)

#### 1.4 Anatomía Patológica.

La principal característica neuropatológica de la EM es la presencia de múltiples placas de desmielinización en distintos estadios evolutivos (aguda/crónica activa o inactiva) junto a un grado variable de lesión axonal y un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario perivascular que varía según el estadio. (42) En la figura 3 se muestra los tres fenómenos fundamentales de la placa de EM y una imagen de los tres tipos de placa. Las placas tienen cierta preferencia por determinadas áreas, aunque realmente pueden encontrarse en cualquier localización del SNC. Son más frecuentes en la SB subependimaria o periventricular, en el límite entre la SG cortical y la SB subcortical, en el tracto óptico, en el tronco cerebral, pedúnculos y laminillas cerebelosas, y en la médula espinal. (43) Aunque las típicas sean las de SB, también existen placas en SG, presentan los mismos fenómenos, pero su composición es diferente debido a las características del tejido, es más frecuente ver áreas de activación de microglía sin componente inflamatorio hematógeno. (44)

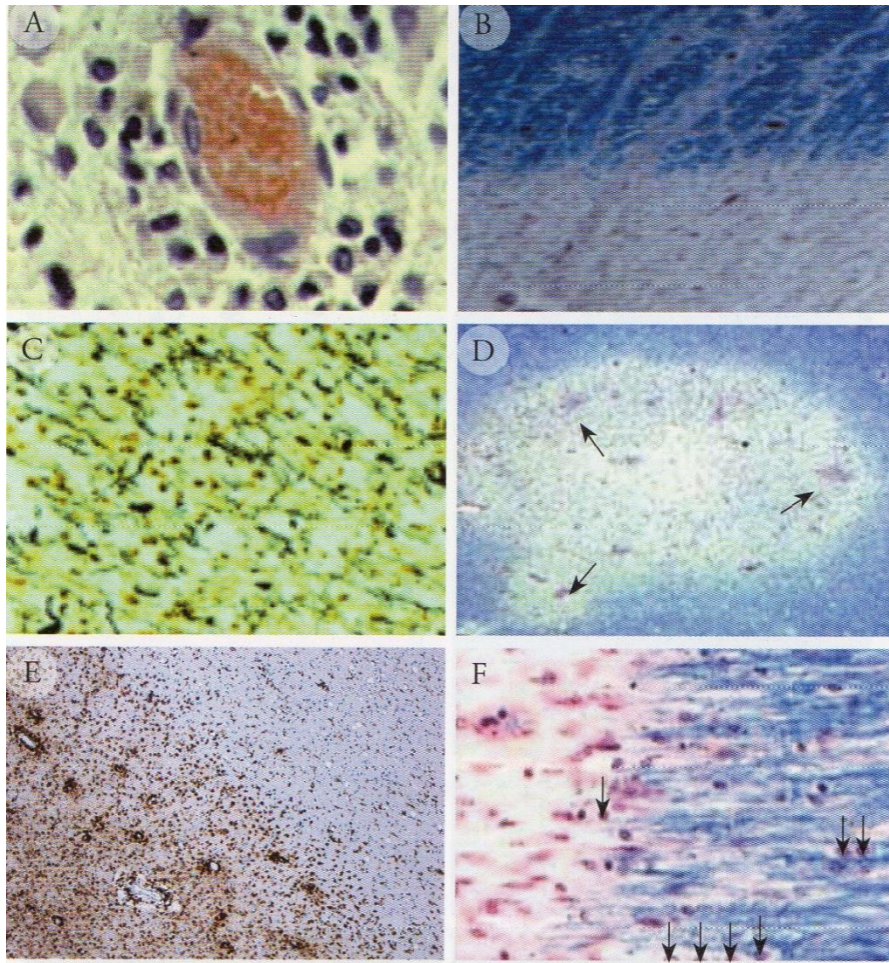


Fig.3 A infiltrado inflamatorio perivascular, B desmielinización, C pérdida axonal, D placa aguda, E placa crónica activa, F placa crónica inactiva. Las flechas indican los oligodendrocitos. Modificada de Frohman y cols. (42)

### 1.5 Etiopatogenia.

La etiología de la EM continua siendo desconocida, sin embargo se considera que es una enfermedad mediada por factores inmunes que se presenta en personas con cierta susceptibilidad genética y con una innegable implicación de factores ambientales. (45)

Las marcas distintivas de la EM son la presencia de infiltrados inflamatorios, placas de desmielinización y pérdida axonal, a continuación se explica cómo se estima que se realizan estos procesos.

### 1.5.1 Factores inmunológicos.

Durante mucho tiempo se ha pensado que la principal célula implicada en la patogenia de las lesiones de EM era el linfocito CD4 Th1. A medida que se ha ido avanzando en el conocimiento de la enfermedad, y a partir de los resultados de numerosos estudios, se ha ido descubriendo la participación, variable, de otros tipos celulares, incluyendo los linfocitos CD8, otros tipos de células T, y también las células B. (46)

En primer lugar, para iniciar la inflamación en el SNC las células T mielina-específicas deben ser activadas en la periferia para posteriormente pasar al SNC. Una vez allí son reactivadas por las células presentadoras de antígenos (CPA's), y se desencadena la producción de diferentes mediadores, que reclutan más células y extienden y potencian la inflamación. (47) Una vez activadas las células cruzan la barrera sangre-LCR, es en este espacio donde se cree que se realiza la vigilancia inmune, de tal forma que si estas células T-activadas son reactivadas por la presentación de CPA's del espacio subaracnoideo, se producen más cambios inflamatorios que conllevan a la activación de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica (BHE) (las cuales no estaban expresando las moléculas de adhesión en un primer momento) y eso permite el paso de más células inmunes, ahora al espacio perivascular de la BHE. (48)(49)(50)

Desde hace un tiempo cada vez se les presta más atención a las células B dentro de la patogenia de la EM. Las vías en las que los linfocitos B pueden participar en la EM no se conocen por completo. (47) Las células B juegan un papel importante en la iniciación y perpetuación de la inflamación del SNC en la EM. Se solapan colonias de células B en ambos lados de la BHE, lo que sugiere que los estímulos inmunitarios de la enfermedad no sólo se activan en el SNC sino también en la periferia. Son múltiples los mecanismos mediados por células B que probablemente participen en la inmunopatología de la EM, con la presentación de antígeno por las células B ocupando un papel central. (51)

En general existe una elevada correspondencia entre la desmielinización activa y la presencia de macrófagos. La desmielinización suele ser extensa y prácticamente completa en las placas crónicas. (52)

Sobre el daño axonal parece demostrado que durante el proceso inflamatorio se liberan determinadas citocinas que contribuyen a la selección de macrófagos, células

implicadas en el daño axonal, al tiempo que ponen en marcha los mecanismos de muerte celular programada. También parece demostrado que la inflamación puede contribuir al daño axonal por diferentes vías, una de ellas dependerá de la producción de radicales libres y óxido nítrico que, a través de un aumento del calcio y el sodio intracelular, producirían la lesión axonal. Finalmente, la excitotoxicidad, mediada por el glutamato, sería la tercera vía a través de la que la inflamación podría contribuir a la lesión axonal.

No obstante, también hay datos que apoyan la relación inversa: que el daño axonal contribuye al mantenimiento de fenómenos típicamente inflamatorios. De este modo estudios experimentales recientes han demostrado que la presencia de daño axonal primario produce una activación de la microglía y una reacción astrocitaria que estimularía la producción de quimiocinas que contribuirían a seleccionar linfocitos T y macrófagos.

#### 1.5.2 Factores genéticos.

El componente genético es, sin duda, parte de una cadena causal que conduce a desarrollar la enfermedad. La susceptibilidad global viene determinada por interacciones complejas de variantes alélicas de un gran número de genes, a las que habría que asociar las variables ambientales. (18)

La idea del componente genético se sustenta en casos de agregación familiar y en la diferente incidencia según el origen étnico. El riesgo de padecer la enfermedad en la población general es del 0.1-0.2%, en los familiares de primer grado esta tasa aumenta al 3-5%. Cuando ambos padres son afectados sube al 30%. La concordancia entre gemelos monocigotos es 25-30% y entre gemelos dicigotos de 2-5%. (53)(54) Además, también se ha observado que existen grupos étnicos aislados que son resistentes a desarrollar la enfermedad, como los gitanos en Hungría o las poblaciones hispanas, indias y orientales en Norteamérica. (55)

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6p21.3 representa de lejos el locus de todo el genoma con una mayor susceptibilidad para la EM en todas las poblaciones estudiadas.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han revolucionado el análisis genético de la EM. Se han identificado las más de 100 variantes asociadas.



Estas variantes implican sistemáticamente genes asociados a procesos inmunológicos, que mayoritariamente se encuentran en regiones reguladoras y se asocian con frecuencia a otras enfermedades autoinmunes. Las consecuencias de estas variantes asociadas son en su mayoría desconocidas. (56)

#### 1.5.3 Factores ambientales.

Se han estudiado 44 factores de riesgo por una posible asociación con la enfermedad, incluyendo infecciones y vacunas, enfermedades comórbidas, cirugías, traumatismos y accidentes, exposición a agentes tóxicos ambientales y biomarcadores bioquímicos. Sólo tres de estos factores de riesgo (seropositividad de IgG anti-EBNA, mononucleosis infecciosa y el tabaquismo) se apoyan en pruebas con una fuerte credibilidad epidemiológica, expresada por gran tamaño de las muestras entre otros factores. (57)

Otros estudios también incluyen la vitamina D entre los factores junto a la infección por VEB con mayor relación causal con la enfermedad, (58) por lo que serán estos los que desarrolle a continuación.

#### VEB

De entre todos los factores infecciosos estudiados por posible asociación con la EM la infección por el VEB es la más confirmada.

Las concentraciones séricas de anticuerpos anti-EBNA son un buen marcador de la respuesta inmune al VEB, en comparación con los individuos no infectados, el riesgo de desarrollar EM es aproximadamente 15 veces más alta entre las personas infectadas con este virus en la infancia y alrededor de 30 veces más alta entre las personas infectadas con este virus en la adolescencia o posteriormente. (59)

#### Vitamina D

El aumento del riesgo de EM en personas con insuficiencia de vitamina D se ha propuesto para explicar el fuerte gradiente de latitud en la prevalencia de la EM. Además cada vez se conocen más los efectos inmunomoduladores de la vitamina D. Al



menos en la población caucásica, se sabe de la influencia de la vitamina D en la expresión de HLA DRB1, probablemente debida a los polimorfismos del receptor de la vitamina D en linfocitos. (60)

En un estudio realizado en el ejército de Estados Unidos, el nivel de vitamina D fue evaluado durante una media de seguimiento de 5 años, el riesgo de EM de los sujetos con niveles séricos de vitamina D > 100 nmol / l era un 60% menor que en los individuos de la misma edad y sexo con niveles de vitamina D <100 nmol / l. Por otra parte, existe una creciente evidencia de que la insuficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para la conversión de CIS (síndrome clínico aislado) a EMCD (Esclerosis Múltiple clínicamente definida) y de progresión de la EM. (59)

### Tabaquismo

Una reciente actualización de estudios previos ha sido publicada este mismo año, analizando distintos aspectos del tabaco en la EM. Los autores concluyen que los estudios observacionales demuestran que el tabaquismo incrementa de forma significativa el riesgo de EM (odds ratio ~ 1,5) y que es un factor de riesgo independiente.(61)

### Otros factores

Sobre la microbiota intestinal hallazgos recientes han mostrado que microorganismos específicos de la microbiota intestinal podrían mejorar síntomas clínicos de la Encefalitis Alérgica Experimental (EAE). (62) En relación con los hábitos alimentarios y el estilo de vida su influencia en el curso de la EM es todavía un tema de debate. (63)

### 1.6 Fisiopatología.

El cuadro clínico de la EM es consecuencia de las lesiones anatomopatológicas observadas en el SNC: inflamación, desmielinización, degeneración axonal y gliosis y sus consecuencias electrofisiológicas tales como bloqueos de la conducción, hiperexcitabilidad axonal y generación de potenciales ectópicos. (64)

Dichas lesiones son consecuencia de la existencia de una respuesta inmune proinflamatoria anormal, parece ser, el componente fundamental en el desarrollo de la EM.

El SNC es un compartimento inmunoprivilegiado, debido a que la BHE restringe el movimiento de mediadores y leucocitos desde la periferia al SNC. La ruptura de la BHE es una característica clave de la patogenia de la EM, la entrada de células (reguladoras de la respuesta inmune o implicadas en el proceso desmielinizante) desde la periferia al SNC es una etapa crítica. Se trata de un proceso que requiere de la adherencia y de la trans migración de estas células a través de la BHE. Es probable que las metaloproteasas (MMPs) , expresadas por los linfocitos T activados, monocitos, astrocitos y células de la microglía, puedan estar implicadas de forma directa en el proceso de trans migración perivascular, permitiendo que las células inflamatorias accedan al SNC, todo ello por efecto de la producción de citoquinas, ROS (especies reactivas de oxígeno) y MMPs. (65)(66)

Las células del componente inmunológico innato del SNC (microglía, astrocitos, monocitos, células dendríticas...) pueden reclutar células del exterior del SNC, estas a su vez, pueden activar a linfocitos T CD4+ y los modifican en diferentes fenotipos: efectores (linfocitos Th1, Th17 y/o Th9), reguladores (Foxp3+, Treg y Tr1) o inducir apoptosis. Otra función importante que tienen estas células es la de activar y modular a linfocitos T CD8+ citotóxicos y a linfocitos B. (67)En la EM existe deficiencia de linfocitos T reguladores ya que existe una disminución de la maduración y migración desde el timo, así como de las funciones supresoras de linfocitos del tipo CD4+ y CD25+. (68)

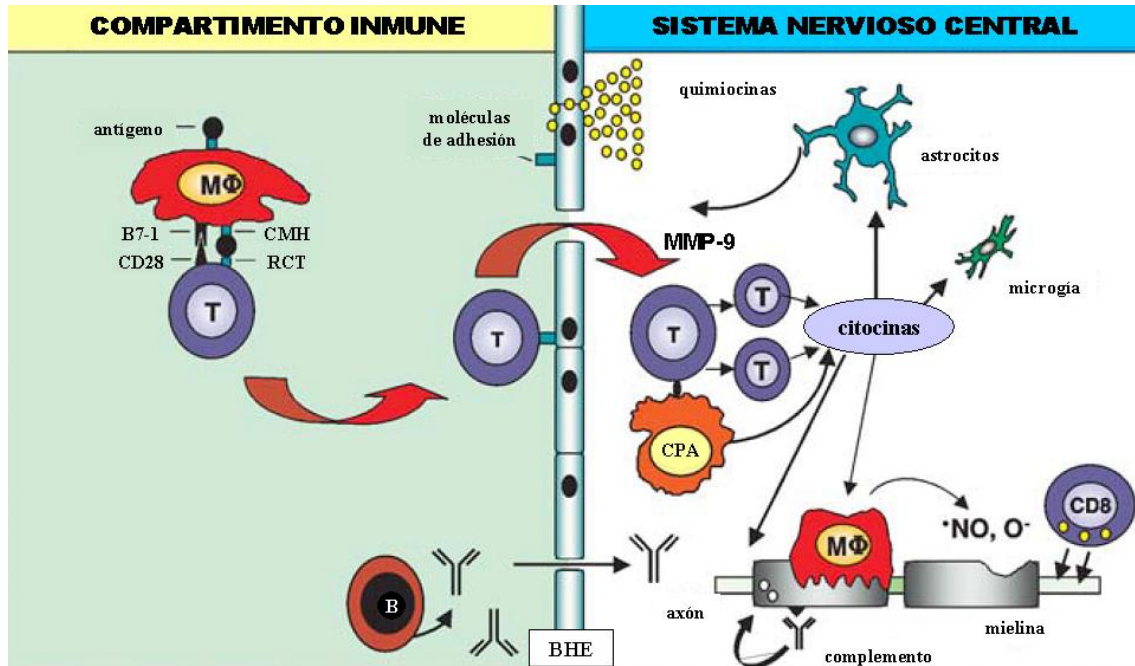


Fig.4 Fisiopatología de la inflamación en la EM. (58)

Recientemente se ha descrito el canal de potasio KIR4.1 (proteína codificada por el gen KCNJ10 (Chr1 1q23.2), responsable del transporte de potasio en las células gliales del cerebro) como diana inmune en la EM. Se han reseñado títulos altos de anticuerpos contra esta estructura en pacientes con EM, produciendo una alteración en el mantenimiento de la membrana de astrocitos presinápticos así como lesión en células astrogiales por citotoxicidad. (69)

### 1.7 Características Clínicas.

La principal característica clínica de la EM es su variabilidad, ya que los síntomas pueden variar mucho de unos pacientes a otros, e incluso dentro de una misma persona a lo largo de la enfermedad, pueden ir desde casos más o menos silentes hasta formas graves de desmielinización.

#### 1.7.1 Fenotipos/Formas clínicas de EM.

Las formas clínicas “clásicas” son: EM remitente recurrente (RR), secundaria progresiva (SP), primaria progresiva (PP) y progresiva recurrente (PR), así como EM benigna y maligna. Las características básicas de las descripciones originales se han

mantenido, con modificaciones y aclaraciones, distinguiendo formas recurrentes activas y no activas y formas progresivas activas y no activas, con y sin progresión. Además aparecen conceptos nuevos como síndrome clínico aislado (CIS) o síndrome radiológico aislado (RIS).

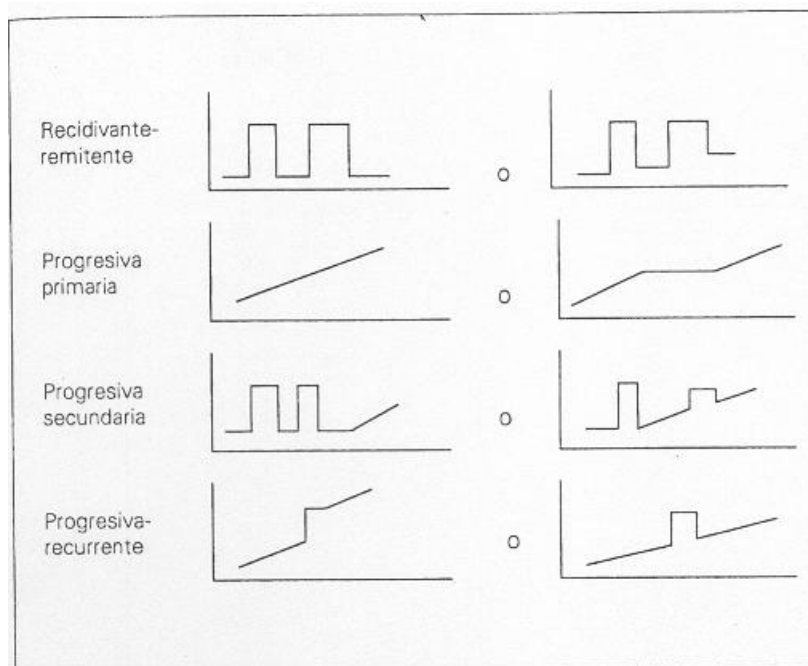


Fig. 5 Formas evolutivas clásicas de la EM (modificado de Lublin et al., 1996). (70)

#### CIS: Síndrome clínico aislado

CIS se reconoce como la primera presentación clínica de la enfermedad que muestra características de desmielinización inflamatoria que podría ser debida a EM, pero sin criterios en la RM de DIT (diseminación en el tiempo) y de DIS (diseminación en espacio) para poder diagnosticar de EMRR.

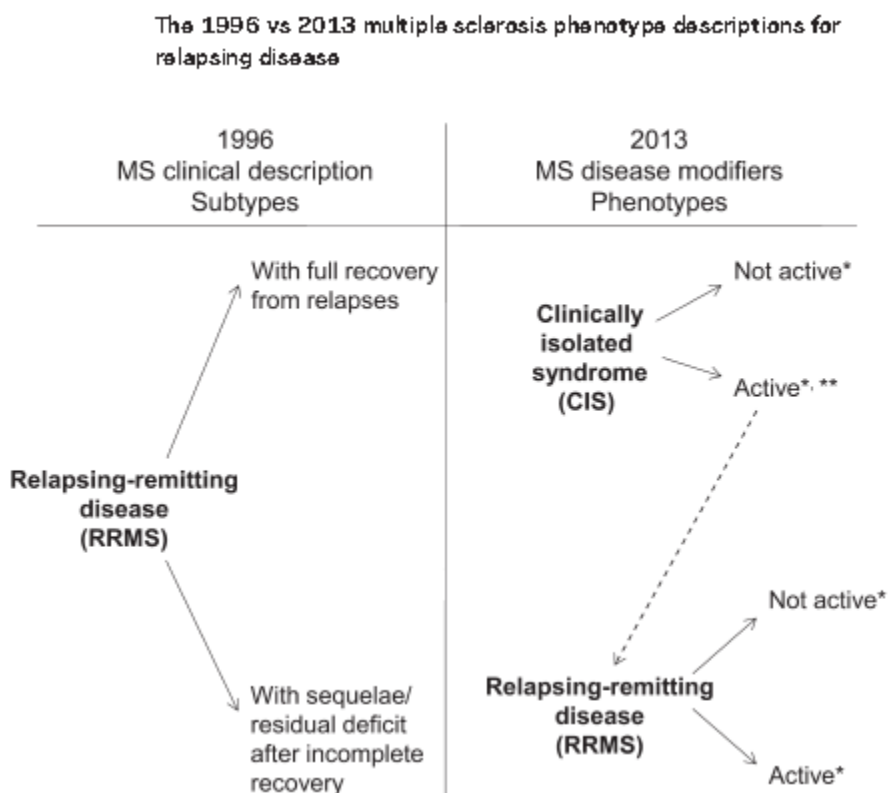
#### RIS: Síndrome radiológico aislado

El síndrome radiológico aislado (RIS) describe a sujetos que presentan de forma incidental lesiones en la SB del SNC por RM indicativas de EM y que cumplen con tres de los cuatro criterios de Barkhof/Tintoré para diseminación en espacio (DIS), pero no presentan signos ni síntomas de la enfermedad. (71) No se consideró un subtipo de

EM per se, ya que la evidencia clínica de enfermedad desmielinizante (criterio actual para el diagnóstico de EM) es escasa. (72)

## EMRR

La forma remitente-recurrente se caracteriza por la presencia de brotes claramente definidos, seguidos de una total o parcial remisión de los síntomas, sin progresión de la enfermedad en los períodos entre brotes. Se define brote como la aparición de síntomas informados por los pacientes o la observación de signos clínicos objetivos típicos de un evento inflamatorio desmielinizante del SNC nuevos o históricos, o al evidente empeoramiento de síntomas previos con una duración mínima de 24 horas, en ausencia de un proceso concomitante febril-infeccioso, que mejoran o desaparecen posteriormente en el plazo de días, semanas o meses. Entre brotes sucesivos debe existir al menos un mes de estabilización clínica. Se trata de la forma de inicio más frecuente de la enfermedad, ya que alrededor de un 85% de las personas diagnosticadas de EM debutan con un curso RR. (73)



\* Actividad determinada por recaídas clínicas y / o actividad de RM (lesiones con captación de contraste; lesiones en T2 nuevas o aumento en su número de manera inequívoca) se recomienda evaluar al menos una vez al año; si las evaluaciones no están disponibles, la actividad es "indeterminada".

\*\* CIS, con los criterios diagnósticos actuales, se convierte en EMRR.

Fig. 6 Fenotipos CIS y EMRR. Tomado de Lublin. (74)

## EMSP

En la mayoría de los casos, EMSP se diagnostica a posteriori por una historia de empeoramiento gradual después de un curso inicial de la enfermedad recurrente, con o sin exacerbaciones agudas durante la fase progresiva. Hasta la fecha, no hay un claro criterio clínico, de imagen, inmunológico o patológico para determinar el punto de transición de cuando la EMRR se convierte en EMSP; la transición es generalmente gradual, a lo largo de por lo menos 6 meses. (74)

Se produce en hasta el 40% de los pacientes 20 años después del evento inicial. (75)

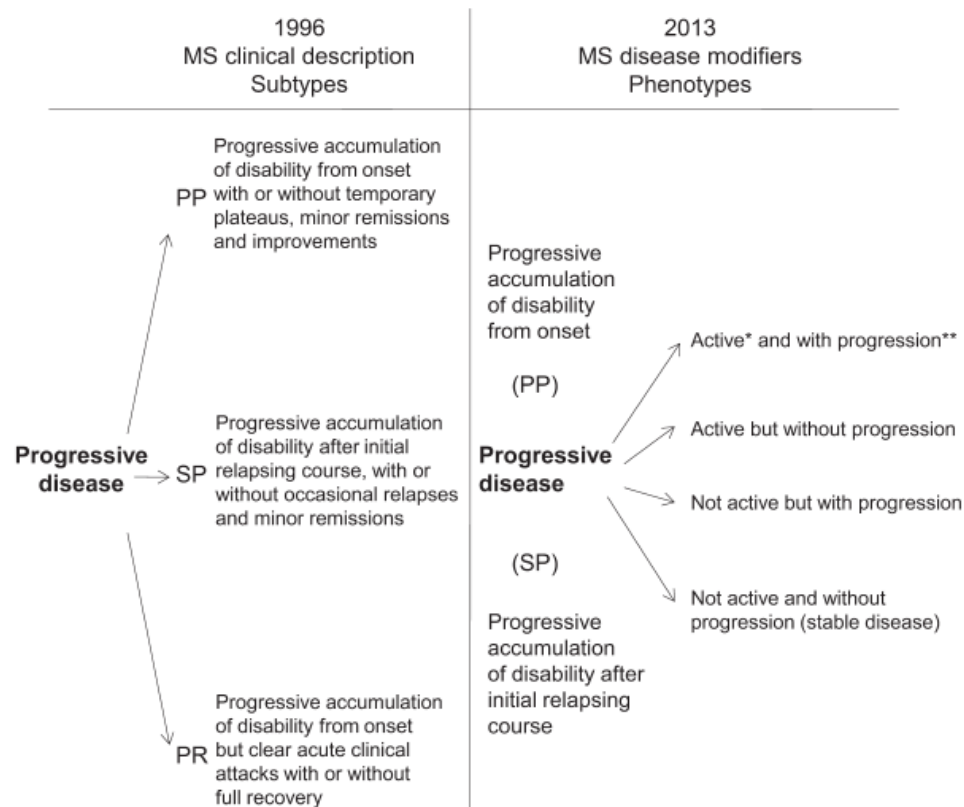
## EMPP

Aproximadamente un 10 % de los pacientes inician su curso clínico de forma progresiva. Abundantes datos sobre clínica, imagen y genética sugieren que la forma PP es una parte del espectro de fenotipos de EM progresiva pero con diferencias relativas. (74)

## EMPR

Esta categoría ha desaparecido, ya que los sujetos ahora serían clasificados como pacientes con EMPP con actividad de la enfermedad.

The 1996 vs 2013 multiple sclerosis phenotype descriptions for progressive disease



\* Actividad se determina con los mismos criterios que en las formas recurrentes.

\*\* Progresión se mide por evaluación clínica, evaluada por lo menos anualmente. Si las evaluaciones no están disponibles, la actividad y la progresión son "indeterminadas".

Fig. 7. Fenotipos PP y SP. Tomado de Lublin. (74)

## EM benigna y maligna

Los términos EM benigna y maligna no son descriptores fenotípicos per se, sino más bien están destinados a proporcionar una indicación de gravedad de la enfermedad a través del tiempo y se describieron "por consenso". El término EM benigna, se recomienda que sea utilizado con precaución, dado que en enfermedades como la EM, la gravedad y la actividad de la enfermedad puede cambiar significativamente y de manera impredecible. (74)

### 1.7.2 Síntomas sugestivos de EM.

Las alteraciones sensoriales, debilidad motora, signos piramidales, pérdida visual y alteraciones esfinterianas son síntomas o signos comunes en la clínica de la EM. Otros síntomas, incluyendo síntomas paroxísticos, fenómeno de Uhthoff, signo de L'hermitte, dolor y fatiga, son relativamente característicos de EM. La mayoría de éstos se pueden explicar por los efectos de desmielinización. (76)

#### Síntomas sensitivos

Son la presentación clínica más común de EM. Pueden ser parestesias, hipostesia táctil, térmica o dolorosa, disminución de la sensibilidad profunda, posicional y vibratoria y signo de Romberg positivo. Los pacientes pueden también aquejar una sensación desagradable, equiparable a una banda opresiva alrededor del torso.

#### Síntomas motores

La alteración motora se sitúa en 2º lugar, destacando la debilidad y la espasticidad. La debilidad se debe a la afección de las vías motoras centrales, y se acompaña de hiperreflexia, espasticidad y alteración de los reflejos cutáneos polisinápticos (como en el signo de Babinski). (77) En el caso de la EMPP, lo más frecuente es que se presente con síntomas motores en forma de paraparesia o hemiparesia espástica progresiva, aproximadamente el 80% de los casos se presenta como una mielopatía progresiva. (75)

#### Síntomas visuales

La neuritis óptica (NO) es el principal trastorno visual, se caracteriza por una disminución de agudeza visual normalmente unilateral, alteración en la visión de los colores, acompañada generalmente por fotofobia y dolor que se empeora con los movimientos oculares. (78)

La diplopía es otro síntoma visual que en la mayoría de los casos se debe a una oftalmoplejia internuclear, un trastorno de la motilidad ocular horizontal que consiste en pérdida de adducción unilateral y nistagmos horizontal en la abducción contralateral. (79)



## Fatiga

Es un síntoma muy frecuente, lo desarrollarán entre el 53 al 90 % de los pacientes, constituye uno de los síntomas más incapacitantes asociados con la EM y es una de las principales causas de desempleo entre las personas con EM. (80)

En el Capítulo 2 se describirá con más detalle la fatiga, dada su importante correlación con el DC.

## Disfunción cerebelosa

Los síntomas cerebelosos han sido durante mucho tiempo considerados como una característica común de la EM. En general, parece que signos y síntomas cerebelosos representan la manifestación clínica predominante en 11-33% de los pacientes con EM. La participación cerebelosa puede causar una amplia gama de signos y síntomas que incluyen temblor, ataxia de la marcha y tronco, dismetría, disartria, hipotonía, diferentes tipos de nistagmos, dismetría ocular y disdiadococinesia. Por otra parte, los pacientes que muestran signos clínicos de daño cerebeloso temprano en el curso de la enfermedad tienden a desarrollar una discapacidad grave más rápidamente.

Recientemente, estudios de neuroimagen funcional han corroborado el papel crítico del cerebelo en la cognición al proporcionar un mapa topográfico detallado de dominios funcionales. El perfil típico cognitivo de los pacientes con EM y la implicación del cerebelo sigue siendo una cuestión a debate. La investigación de pacientes con EM con disfunción cerebelosa motora ofrece una oportunidad única de desentrañar la contribución del cerebelo a la disfunción cognoscitiva. Recientemente se ha demostrado que los pacientes con EM con signos motores cerebelosos sufren déficits cognitivos más graves con respecto a los pacientes sin clínica motora. Sin embargo, queda por establecer cómo lesiones en SB cerebelosa que caracterizan a los pacientes con EM con disfunción cerebelosa motora inducen la pérdida de SG detectada en áreas corticales asociadas. Una posible explicación para esta observación es la activación anterógrada de la microglía, que puede precipitar la formación de la lesión en el curso de la activación inflamatoria. (81)

### Disfunción sexual

En los hombres, la presencia de estos síntomas varía desde el 50% al 90% de los pacientes, dependiendo de las características clínicas de las poblaciones estudiadas y de la duración del seguimiento. Incluyen disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria, disfunción orgásmica y reducción de la libido. (82)

La prevalencia de disfunción sexual en mujeres con EM varía del 34% al 85%. Se incluyen disminución de la lubricación vaginal, falta de erección del clítoris, dispareunia, disminución del deseo sexual y anorgasmia.

La naturaleza de la disfunción sexual en pacientes con EM es compleja y multifactorial, y requiere enfoque multidisciplinar para su diagnóstico. (83)

### Disfunción urinaria

Los trastornos urinarios se observan entre el 50 al 90% de los pacientes a los 6 años de evolución. La vejiga hiperactiva, es el síndrome más común, a veces también se asocia con otros tipos de disfunción miccional y retención urinaria. (84)

### Dolor

La prevalencia del dolor varía ampliamente según las series publicadas y va desde el 40 al 80%. Las personas con EM pueden experimentar dolor agudo o crónico, derivado de múltiples etiologías incluyen dolor neuropático, dolor musculoesquelético o cefaleas. Los pacientes pueden experimentar uno o más de estos síndromes de dolor a lo largo del curso de la enfermedad, la prevalencia no parece estar relacionada con la edad, duración de la enfermedad o subtipo de EM. (85)(86)

Dolor de características neuropáticas

Dolor neuropático de las extremidades o disestesias

Dolor regional complejo

Neuralgia del trigémino

Signo de L'hermitte

---

Dolor de características no neuropáticas

Dolor asociado a la neuritis óptica

Espasmos tónicos dolorosos

Lumbalgia

Cefalea

---

Fig. 8 Clasificación de los diferentes cuadros dolorosos asociados a EM. Tomado de Bermejo. (86)

Trastornos cognitivos

Se expondrán con detalle en el Capítulo 2.

Síntomas psiquiátricos

Los síntomas psiquiátricos se asocian con una menor calidad de vida, mayores niveles de fatiga, y con una reducción en la adherencia al tratamiento modificador de la enfermedad. La prevalencia media estimada en una revisión de 118 estudios fue para la depresión 23,7%, para ansiedad fue el 21,9% mientras que fue del 14,8% para el abuso del alcohol, el 5,83% para el trastorno bipolar, el 2,5% para el abuso de sustancias, y el 4,3% para la psicosis. (87)

La incidencia de depresión a lo largo de la vida es del 54%, cerca de 3 veces la de la población general. Trastornos de ansiedad, incluyendo fobias sociales, 35% en pacientes con EM, frente al 16,6% en la población general. Los trastornos bipolares afectan al 0,30-13% de los pacientes con EM.

En un reciente trabajo llevado a cabo con más de 4000 pacientes con EM, se observó que el 29,7% de los pacientes presentaba alguna alteración psiquiátrica. De forma global, el riesgo de presentar una comorbilidad psíquica es casi 3 veces mayor respecto de la población general. (88)

## Síntomas paroxísticos

Los síntomas paroxísticos son transitorios, recurrentes y estereotipados, pueden ser sensitivos o motores, dando lugar a espasmos tónicos dolorosos, ataxia, disartria diplopía, parestesias faciales, neuralgia del trigémino (síntoma paroxístico más frecuente) y fenómeno de L'hermitte. Es de destacar que para que los síntomas paroxísticos sean aplicables a los criterios diagnósticos, deben ser recurrentes durante al menos 24 h. (75)

Clasificación de los fenómenos paroxísticos en la esclerosis múltiple

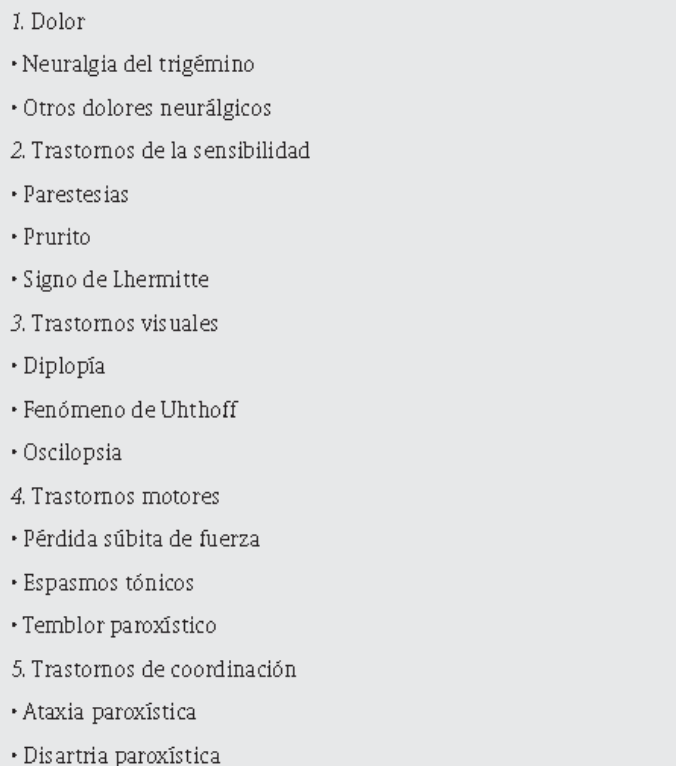
- 
1. Dolor
    - Neuralgia del trigémino
    - Otros dolores neurálgicos
  2. Trastornos de la sensibilidad
    - Parestesias
    - Prurito
    - Signo de Lhermitte
  3. Trastornos visuales
    - Diplopía
    - Fenómeno de Uhthoff
    - Oscilopsia
  4. Trastornos motores
    - Pérdida súbita de fuerza
    - Espasmos tónicos
    - Temblor paroxístico
  5. Trastornos de coordinación
    - Ataxia paroxística
    - Disartria paroxística

Fig. 9 Síntomas paroxísticos de la EM. Tomada de González. (89)

## 1.8 Diagnóstico.

### 1.8.1 Criterios diagnósticos.

En la actualidad, debido al cambio en los criterios diagnósticos y a la disponibilidad de exploraciones complementarias más eficientes, sobre todo la RM, el diagnóstico de la EM se ha facilitado enormemente. (90)

Los criterios diagnósticos se basan en la clínica del paciente con síntomas típicos y signos relacionados con lesiones desmielinizantes, acompañada de imágenes compatibles con EM, demostrando diseminación en el espacio (DIS) y tiempo (DIT), por lo que la RM tiene un papel fundamental. Existe una advertencia a la aplicación de los criterios diagnósticos de McDonald y es que "no haya una mejor explicación", el paciente no debe ser diagnosticado como EM si los hallazgos son más consistentes con un proceso alternativo. (75)

Los más recientes criterios diagnósticos (criterios de McDonald revisión 2010) incluyen la utilización de la RM para demostrar la DIS y la DIT, mejorando la sensibilidad diagnóstica sin comprometer la especificidad. (91)(69)

#### Criterios de resonancia magnética para establecer diseminación en espacio

≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de las siguientes 4 áreas del SNC:

- Periventricular
- Juxtacortical
- Intratentorial
- Medular\*

SNC: sistema nervioso central.

\*Si el paciente tiene un síndrome de tronco o medular, la lesión sintomática se excluye y no contribuye al recuento de lesiones.

Fig. 10 Criterios de RM para DIS. Tomada de Rio. (69)

#### Criterios de resonancia magnética (RM) para establecer diseminación en tiempo: 2010 McDonald (Polman et al, 2011)

Dos formas de demostrar diseminación en tiempo:

1. Una lesión nueva en T2 o que se realce con gadolinio con respecto a la RM basal
2. Presencia simultánea de lesiones que se realzan con gadolinio y lesiones que no se realzan

Fig. 11 Criterios de RM para DIT. Tomada de Rio. (69)

<b>PRESENTACIÓN CLÍNICA</b>	<b>Pruebas adicionales necesarias</b>
≥ 2 o más ataques <sup>a</sup> , evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo <sup>b</sup>	Ninguna <sup>c</sup>
≥ 2 o más ataques <sup>a</sup> , evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en el espacio demostrada por (criterios de Swanton y cols., 2006): <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, o en médula espinal)<sup>d</sup> o esperar un nuevo ataque<sup>a</sup> clínico que implique una localización diferente en el SNC</li> </ul>
1 ataque <sup>a</sup> , evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones	Diseminación en el tiempo demostrada por (criterios de Montalban y cols., 2010): <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento, o una nueva lesión en T2, o captante con gadolinio en el seguimiento con RM, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar un segundo ataque clínico<sup>a</sup></li> </ul>
1 ataque <sup>a</sup> , evidencia clínica objetiva de 1 lesión (SNA)	Diseminación en tiempo y espacio demostrada por: <b>Espacio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ≥ 1 lesión en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en el SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o en médula espinal)<sup>d</sup>, o esperar un nuevo ataque<sup>a</sup> clínico que implique una localización diferente en el SNC</li> </ul> <b>Tiempo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento, o una nueva lesión en T2, o captante con gadolinio en el seguimiento con RM, independiente del tiempo con referencia al estudio previo, o esperar un segundo ataque clínico<sup>a</sup></li> </ul>
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)	1 año de progresión de la enfermedad (retro o prospectivamente) + 2 de 3 de los siguientes criterios <sup>d</sup> : 1. Evidencia de diseminación en espacio en el cerebro basado en ≥ 1 lesión en T2 en regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical o infratentorial) 2. Evidencia de diseminación en espacio en la médula espinal basado en ≥ 2 lesiones en T2 a nivel espinal 3. Líquido cefalorraquídeo positivo (bandas oligoclonales o índice de de IgG elevado)

<sup>a</sup> Un ataque se define como un episodio neurológico agudo que se mantiene más de 24 horas en ausencia de fiebre o infección. Un ataque debe ser corroborado con el examen neurológico, los PEV o la RM.

<sup>b</sup> El diagnóstico clínico se basa en hallazgos objetivos de 2 o más ataques o historia razonable de 1 ataque en el pasado que deben ser apoyados por hallazgos objetivos.

<sup>c</sup> No se requieren estudios adicionales; sin embargo, es deseable que cualquier diagnóstico de EM sea realizado con acceso a imágenes basadas en estos criterios. En el caso que la imagen o algún otro examen sean negativos deben considerarse diagnósticos diferenciales.

<sup>d</sup> Las lesiones que realcen con gadolinio no son necesarias, las lesiones sintomáticas son excluidas de consideración en pacientes con síndromes medulares.

Fig. 12 Criterios diagnósticos para la EM. Revisión del 2010 de los criterios de McDonald (modificado de Polman. (92)

En la última versión de los criterios diagnósticos se simplifica también el procedimiento diagnóstico para las formas de EMPP.

Se requiere por lo menos un año de progresión de la enfermedad clínica (prospectiva o retrospectivamente), así como al menos dos de los tres siguientes criterios: evidencia de DIS a nivel cerebral (por lo menos que una lesión T2 sea periventricular, yuxtacortical, o infratentorial), evidencia de DIS en la médula espinal (al menos dos lesiones en T2) o LCR positivo (isoelectroenfoco de Bandas Oligoclonales (BOC) y/o índice elevado de Ig G).

Al igual que en la EMRR, lesiones sintomáticas se excluyen en el recuento de lesiones para DIS. (92)

Si se cumplen los criterios indicados y no hay una explicación mejor para el síndrome clínico, el diagnóstico es de “Esclerosis Múltiple”. Si se sospecha EM, pero los criterios no se cumplen totalmente, el diagnóstico es de “Esclerosis Múltiple posible”. Si existe otro diagnóstico durante la evaluación que explique mejor el síndrome en su conjunto, el diagnóstico es de “no Esclerosis Múltiple”.

#### 1.8.2 Pruebas diagnósticas.

##### Resonancia Magnética.

En la actualidad la RM es la técnica más sensible en la detección de lesiones desmielinizantes en el SNC en pacientes con EM. Es una técnica esencial no sólo en el diagnóstico de la EM, dentro de los criterios revisados de McDonald, sino también como marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad. Además contribuye de forma relevante a una mejor comprensión de su historia natural y a la valoración de la eficacia de nuevos tratamientos.

##### Características de las lesiones de EM en RM.

Todas las placas de EM se muestran, con independencia de su fase evolutiva, hiperintensas en las secuencias potenciadas en densidad protónica y T2. Típicamente las lesiones visibles en las secuencias en T2 son múltiples y de pequeño tamaño (casi siempre menores de 25 mm). Las lesiones tienen predisposición a situarse en

determinadas zonas anatómicas, como la SB yuxtacortical, periventricular (sobre todo la posterior), cuerpo caloso y el parénquima infratentorial. (93)

Las lesiones intracorticales no son observadas habitualmente en las secuencias convencionales de RM, la aplicación de secuencias DIR ha mejorado notablemente la sensibilidad de la RM para detectar este tipo de lesiones in vivo. (94)

Las lesiones en la médula espinal adoptan, con frecuencia, una morfología ovoidea con su eje mayor orientado craneocaudalmente, con predisposición a situarse periféricamente y a afectar los cordones posteriores. Las lesiones no suelen sobrepasar dos cuerpos vertebrales, ni más del 50% del área transversal, localizándose la mayoría de ellas a nivel cervical o dorsal superior. La presencia de lesiones hipointensas en T1 es poco frecuente a nivel infratentorial y medular. Hay una mayor especificidad en la detección de lesiones con mayor destrucción tisular mostradas en secuencias potenciadas en T1 con relación a las secuencias potenciadas en T2. La utilización de secuencias potenciadas en T1 en combinación con la inyección de contraste paramagnético Gadolinio (Gd) permite identificar de forma selectiva las lesiones con actividad inflamatoria, cuando existe una alteración en la permeabilidad de la BHE, el Gd la atraviesa y produce una hiperintensidad en T1 en el tejido adyacente. La presencia de un realce periférico incompleto es un signo altamente específico de lesiones desmielinizantes, siendo de gran ayuda en lesiones de gran tamaño para diferenciarlas de lesiones tumorales o infecciosas. (95)

LCR.

La síntesis intratecal de IgG es un dato característico de EM. Puede calcularse de forma cuantitativa o cualitativa:

– Índice de IgG: Es la forma más sencilla de demostrar de forma cuantitativa el aumento de la síntesis intratecal de IgG. El modo de calcularlo es: índice de IgG: (IgG del LCR/IgG del suero) / (albúmina del LCR/albúmina sérica), el rango de normalidad es < 0,77. Valores superiores indicarán síntesis intratecal de IgG, hallazgo típico de la EM que, incluso, puede tener valor pronóstico.



– Bandas Oligoclonales (BOC) de IgG (estudio cualitativo): Es la forma más sensible y específica de demostrar síntesis intratecal, siempre que se realice mediante isoelectroenfoque e inmunodetección con anti-IgG. La presencia de 2 bandas de IgG en el LCR, no presentes en el suero, implica síntesis intratecal de IgG. Además, sirven para el diagnóstico diferencial. (73)

Las BOC de IgG fueron el primer biomarcador descrito en la EM. Están presentes en más del 95% de pacientes y, aunque no son específicas de la enfermedad, contribuyen a su diagnóstico y demuestran la naturaleza inflamatoria de las lesiones. La evidencia de BOC de IgG en LCR ya no es necesaria para el diagnóstico, aun así el análisis del LCR todavía puede ser una herramienta útil para apoyar el diagnóstico, sobretodo en pacientes con datos insuficientes por RM.

Las BOC de IgM se presentan aproximadamente en el 40% de los pacientes con EM, y constituyen un marcador de pronóstico desfavorable en esta patología, (96) así como un predictor en pacientes con CIS de presentar un segundo brote en el primer año. (97)

Recientemente se ha publicado un estudio que muestra la presencia de BOC de IgM (pero no de IgG) en pacientes con EMPP asociándose con un fenotipo de la enfermedad inflamatoria y activa, por lo que cabría preguntarse si dichos pacientes se podrían beneficiar de un tratamiento inmunológico. (98)

Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).

La OCT es una técnica de imagen no invasiva que nos permite visualizar in vivo las diferentes capas de la retina. Entre ellas se encuentra la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL), constituida por axones amielínicos de las células ganglionares, forma parte, por tanto, del SNC. (99)

La OCT es una técnica rápida, cuantitativa, precisa y reproducible. La pérdida de fibras nerviosas en pacientes con EM se ha confirmado en diversos estudios, esto se reproduce como un adelgazamiento de la RNFL. De manera global, se observa que existe una correlación moderada entre los diferentes parámetros de OCT y la discapacidad de la enfermedad, medida con la EDSS y con medidas volumétricas de RM cerebral, presentando una mayor pérdida de volumen cerebral. (96)

Potenciales Evocados (PE).

Los PE son técnicas no invasivas que permiten estudiar la función del SNC. Según la modalidad del estímulo empleado, se dividen en visuales, acústicos, somato sensitivos y motores. En los últimos años el uso de PE en el diagnóstico de la EM se ha visto relegado por el avance tecnológico de la RM, llegando al extremo de no estar incluidos en los criterios diagnósticos de McDonald 2010. No obstante, los PE pueden ser importantes en la detección de lesiones subclínicas y en la confirmación de brotes dudosos. (96)

## 1.9 Tratamiento.

El tratamiento de la EM ha ido mejorando de forma muy importante en los últimos 20 años. En el momento actual se tratan los brotes agudos, se dispone de varias alternativas terapéuticas con base inmunológica para intentar frenar el curso de la enfermedad y también hay un número cada vez mayor de terapias sintomáticas que mejoran la calidad de vida de los pacientes.

Por ello se distinguen tres áreas diferenciadas en el tratamiento de esta enfermedad. Una se refiere a la modificación del curso evolutivo de la EM, otra está destinada al tratamiento de los brotes y la tercera está constituida por el tratamiento de los síntomas.

### 1.9.1 Tratamiento modificador del curso de la enfermedad.

El cambio fundamental en la terapéutica de la EM ocurrió hace poco más de 20 años, cuando un ensayo clínico demostró que el interferón beta (ITF  $\beta$ ) era capaz de reducir la frecuencia de las recaídas, al tiempo que disminuía claramente la actividad medida en RM. Pronto siguieron apareciendo otros estudios que demostraban, asimismo, la eficacia de otras preparaciones de ITF  $\beta$ . El primer medicamento que se aprobó fue el ITF  $\beta$ 1b subcutáneo (sc) a días alternos (Betaferón®), seguido poco después del ITF  $\beta$  1a intramuscular (im) semanal (Avonex®) y del ITF  $\beta$  1a sc tres veces por semana (Rebif®). El siguiente fármaco aprobado fue el acetato de glatirámico (AG) sc diario (Copaxone®). Los ITF  $\beta$  y el AG han constituido la herramienta fundamental para tratar a pacientes con EMRR hasta hace pocos años. Más adelante se han ido aprobando

nuevos medicamentos para tratar aspectos de la EM no controlados por los fármacos anteriores, como la Mitoxantrona intravenosa (iv) (Novantrone®), el Natalizumab iv (Tysabri®) y el Fingolimod vía oral (vo) (Gilenya®). En el último año se han aprobado 3 nuevos fármacos: Teriflunomida vo (Aubagio®), Alemtuzumab iv (Lemtrada®) y Dimetilfumarato vo (Tecfidera®). (100)

Los medicamentos utilizados comparten la característica de un alto coste económico, estar fuertemente regulados y ser de administración hospitalaria. Cuando las agencias reguladoras como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en Europa autorizan la comercialización de un medicamento para una enfermedad, precisan unas indicaciones de uso que avalan un balance riesgo/beneficio positivo basándose en datos de eficacia y seguridad. Sobre estas indicaciones en una etapa posterior cada país efectúa una evaluación adicional para financiar o no dicho tratamiento. Se han establecido líneas diferentes según su aplicación, derivadas de las evaluaciones de las agencias reguladoras y recogidas en cada ficha técnica. (101)

Como primera línea los ITF  $\beta$ , el AG y los recientemente aprobados Teriflunomida y Dimetilfumarato (DMF). Esta primera línea está indicada como tratamiento inicial de la enfermedad. Cuando los medicamentos anteriores no controlan eficazmente la actividad inflamatoria o cuando provocan efectos adversos importantes se recurre a los fármacos de segunda línea, representados por Natalizumab (NTZ) y Fingolimod como exponentes principales. Sin embargo, ambos medicamentos pueden utilizarse como tratamiento inicial en casos agresivos. Otro representante de segunda línea es la Mitoxantrona, actualmente en desuso. (102) El Alemtuzumab se ha aprobado para pacientes con enfermedad activa, siempre que el balance riesgo-beneficio sea favorable. (100)

No hay un acuerdo sobre qué se entiende por respuesta subóptima o insuficiente a un tratamiento, aunque se han hecho algunas sugerencias basadas en datos clínicos y de neuroimagen, sobretudo el llamado Rio score y su modificación posterior (se muestra en la figura 13). La puntuación entre 0 y 3 según en el número de nuevas lesiones en T2 ( $> 0$  o  $< 5$ ) y de recaídas clínicas (0,1 o 2) durante el primer año de tratamiento. El riesgo de progresión de la discapacidad aumenta con la puntuación más alta. En el conjunto de validación, los pacientes con puntuación de 0 mostraron a 3 años la probabilidad de progresión del 24%, mientras que aquellos con una puntuación de 1 aumentó a 33%

(HR = 1,56; p = 0,13), y aquellos con puntaje mayor o igual a 2 aumentó a 65% (HR = 4,60; p <0,001). (103)

	Lesiones nuevas en T2	Brotos
Score 0	≤5	0
Score 1	≤5	1
	>5	0
Score 2	≤5	≥2
	>5	1
Score 3	>5	≥2

Fig. 13. Rio Score. Criterios de Rio Modificados. (103)

Desde el año 2009 se va utilizando el concepto de “NEDA” del inglés: No Evidence of Disease Activity, “no evidencia de actividad de la enfermedad”. El concepto de NEDA en EMRR fue descrito por primera vez por Havrdová y colaboradores en un análisis post-hoc del estudio AFFIRM, el paciente no debe tener datos de actividad de la enfermedad ni clínicos en forma de brotes o empeoramiento sostenido de discapacidad medido por EDSS ni radiológicos en forma de lesiones nuevas en T2 o lesiones captantes de Gd en T1. Con el desarrollo de las nuevas y más potentes terapias para la enfermedad, NEDA es un objetivo que no se había planteado previamente. (104)

#### Tratamiento de CIS

El CIS ha sido objeto de diversos ensayos clínicos destinados a retrasar la aparición de nuevos episodios inflamatorios, esto es, la conversión a EMCD. Desde el año 2000 se han publicado los resultados de los ensayos con ITF β en sus distintas modalidades de uso y AG. Sin excepción, todos los estudios han demostrado que la administración temprana de estos medicamentos retrasa la conversión a EM, tanto por la clínica como por la aparición de nuevos brotes. Por estos motivos, la EMA ha autorizado el uso de cualquiera de los ITF β y del AG para tratar este síndrome, a las mismas dosis que se utilizan para el tratamiento de la EMRR. (100)

#### Tratamiento de EMRR

Todos los medicamentos aprobados para esta indicación cuentan con recomendación de clase A basada en ensayos de tipo I, lo que ha conducido a su aprobación por la Agencia

Europea del Medicamento. Además de los anteriores, en España está autorizada la Azatioprina (Imurel®), que no cuenta con el mismo grado de evidencia científica.

### ITF $\beta$

Los ITF  $\beta$  reducen la actividad de la enfermedad, aumentando la actividad de linfocitos Th2 y citoquinas anti-inflamatorias y disminuyendo la actividad proinflamatoria de linfocitos Th1 y Th17, citoquinas, osteopontina, y factor de necrosis tumoral alpha. Su eficacia es discreta con una reducción de la tasa anualizada de brotes (TAB) y en medidas de RM de casi un 30%.

Los eventos adversos más comunes asociados con ITF  $\beta$  son síntomas similares a la gripe y las reacciones en el lugar de la inyección. El cuadro pseudogripal es más común durante los primeros meses de terapia y en general, disminuye o cesa con el uso continuo. Las reacciones en el sitio de la inyección de ITF  $\beta$  son muy comunes, mientras que la necrosis de la piel es poco frecuente y se observa en el 5% de los pacientes. El ITF  $\beta$  puede también en ocasiones asociarse con el aumento en las enzimas hepáticas y anormalidades hematológicas como leucopenia, por lo que requiere supervisión periódica con analíticas de sangre. Las alteraciones de la función tiroidea, fundamentalmente hipotiroidismo son muy poco comunes. (105)

El ITF  $\beta$ 1 a im Pegilado (Plegridy)®, permite reducir la frecuencia de dosificación (a una inyección cada 2 semanas), manteniendo eficacia y seguridad del fármaco original. (106)

### AG 20mg/ml sc /24 h

Análogo sintético de la proteína básica de la mielina que ejerce efectos beneficiosos a través de mecanismos multifactoriales, incluyendo interacción con linfocitos T CD4 y CD 8 y CPA's, produciendo un cambio general en el perfil de citoquinas inmunes pasando de un estado pro-inflamatorio (Th1) a un estado anti-inflamatorio (Th2).

En el ensayo pivotal de fase III, redujo significativamente la TAB en un 29% frente a placebo, pero no tuvo un efecto significativo en la progresión de la discapacidad. En un estudio posterior, AG redujo significativamente las medidas de actividad de la enfermedad por RM. Es generalmente bien tolerado. Los eventos adversos más

comunes son las reacciones en el lugar de la inyección, reacción sistémica pos inyección, dolor en el pecho y linfadenopatía. La lipoatrofia en los sitios de inyección puede ocurrir en hasta el 43% de los pacientes. Después de la inyección puede haber una reacción sistémica que se manifiesta como rubor, opresión en el pecho, palpitaciones, ansiedad o disnea auto limitada que ocurre hasta en el 15% de los pacientes de forma impredecible y que remite de forma espontánea. (105)

AG 40 mg/ml sc tres veces por semana

El perfil de seguridad y tolerabilidad general, observada de AG 40 mg tres veces por semana es coherente con el perfil conocido de AG 20 mg diarios. Tiene el beneficio de reducción de la frecuencia de dosificación, manteniendo la dosis semanal total similar. (106)

El pasado año la Cochrane publicó una revisión comparativa de los ITF  $\beta$  frente a AG para EMRR. Los resultados de esta revisión apoyan el uso de cualquiera de estas terapias para la EMRR, debido a su seguridad y eficacia similar en la prevención de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, se subrayan algunas diferencias en las medidas clínicas y de RM. Solo hay evidencia de un único estudio que sugiere una mejor eficacia de AG sobre los ITF  $\beta$  en términos de TAB a tres años de seguimiento. Adicionalmente, una mayor y más rápida reducción de la carga lesional de RM fue observada con ITF  $\beta$  en comparación con los tratados con AG. Estos resultados deben ser considerados con cautela debido a que se derivan de un número limitado de estudios y participantes, y por la heterogeneidad significativa de los estudios. Además, el impacto clínico de estos datos es incierto. (107)

Teriflunomida

Actúa como un inhibidor reversible de la dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima mitocondrial, produciendo una reducción de la proliferación de linfocitos T y linfocitos B. Cabe destacar que no afecta la proliferación de células hematopoyéticas. (105)

Sus datos de eficacia muestran una reducción de TAB de 31,5 - 36,3% y una reducción de aparición de nuevas lesiones en RM del 67,4% y de aparición de nuevas lesiones activas captantes de Gd del 80,4%.

Los efectos secundarios más frecuentes son nasofaringitis, cefalea, diarrea, náuseas, caída o reducción de la densidad del cabello, dolor de espalda, infecciones urinarias y elevación de la alaninoaminotransferasa. Atendiendo a la ficha técnica, en la actualidad es obligatorio monitorizar los valores de transaminasas cada 2 semanas durante los 6 primeros meses de tratamiento. (108)

Una consideración importante para Teriflunomida es su uso en mujeres en edad fértil. Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento con Teriflunomida o expresa su deseo de embarazo, debe someterse a un procedimiento de eliminación acelerada usando Colestiramina o carbón activo. Sin el protocolo de eliminación acelerada, se tarda hasta 2 años para lograr el lavado sistémico total de Teriflunomida. (105)

#### Dimetilfumarato

Induce la apoptosis de linfocitos T CD4 y linfocitos T CD8 e interfiere la diferenciación de macrófagos y CPA's. Además, en el endotelio reduce la expresión de moléculas de adhesión.

Respecto a su eficacia, se ha visto una reducción de la TAB de un 44 %, también se ha observado una reducción significativa del número de nuevas lesiones hiperintensas y del aumento de tamaño de estas en T2, en un 71%, y del número de lesiones captantes de Gd en un 74 %. No se ha observado un efecto beneficioso de DMF en la reducción del grado de atrofia cerebral.

Los efectos adversos más frecuentes son rubefacción facial, síntomas gastrointestinales, proteinuria y prurito, con una mayor incidencia en el primer mes de tratamiento. (108) Además se han informado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en pacientes tratados con este fármaco. (105)

#### Fingolimod

Se une al receptor de esfingosina-1-fosfato en los linfocitos, lo que impide su salida de los ganglios linfáticos e impide a los linfocitos auto agresivos cruzar la BHE. Además su naturaleza lipofílica le permite atravesar la BHE y penetrar en el SNC; esto podría explicar el efecto neuroprotector observado al reducir el grado de atrofia cerebral. (108)

Su acción sobre la TAB fue de una disminución del 54%. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada. Todos los parámetros radiológicos confirmaron diferencias significativas a favor de Fingolimod frente a ITF  $\beta$ .

Los efectos secundarios más relevantes son cardiovasculares, riesgo de infección por virus herpes, edema macular y elevación de transaminasas. Se recomienda la monitorización cardiovascular en las primeras 6 horas tras la primera dosis de Fingolimod, valorar el estado serológico para varicela-zóster antes de iniciar el tratamiento y vacunar a los pacientes seronegativos, monitorizar transaminasas cada tres meses y realizar una exploración oftalmológica en todos los pacientes a los tres meses tras iniciar tratamiento. También se han publicado casos de LMP probablemente relacionados con Fingolimod. (105)

#### Natalizumab

Anticuerpo monoclonal dirigido frente a la integrina  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4), de todos los leucocitos excepto en los neutrófilos. Inhibe la interacción entre VLA- 4 y VCAM-1, que se encuentra expresado en las células endoteliales, inhibiendo la adhesión de los leucocitos y su posterior paso al interior del SNC a través de la BHE. (109)

En relación con la eficacia en los ensayos fase III mostró una reducción de un 68% en la TAB, de un 42% la progresión confirmada de la discapacidad y de un 83% la aparición de lesiones nuevas o aumento de tamaño en T2, comparado con placebo.

Respecto a la seguridad durante el curso de los ensayos en fase III se produjeron 2 casos de LMP en EM, por lo que NTZ fue retirado en 2005 del mercado y reintroducido en 2006 como tratamiento para pacientes con un inicio agresivo de la enfermedad o con una respuesta inadecuada a los otros tratamientos probados para la EM. Varios factores de riesgo se han identificado para el desarrollo de la LMP, incluyendo la seropositividad para el Virus JC (VJC) , haber recibido previamente tratamiento inmunosupresor y una duración del tratamiento superior a 24 meses, con estos datos se realiza una estratificación de riesgo, aunque la incidencia global estimada de LMP en pacientes con NTZ es de 2.1/1000. Es de gran importancia evitar su aparición y, en caso de suceder, efectuar un diagnóstico precoz. En este sentido, la realización de RM craneales



periódicas es un instrumento de gran utilidad para el control de estos pacientes en riesgo y para mejorar la detección de posibles casos de LMP asintomáticos. En el momento actual, no hay un tratamiento completamente efectivo para esta infección oportunista. El tratamiento de elección es la retirada inmediata de NTZ circulante en plasma mediante plasmaféresis. Por otra parte, la rápida discontinuación de NTZ puede propiciar (en un porcentaje < 10%) el desarrollo de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, que ocasiona un rápido empeoramiento clínico, con incremento de la carga lesional en RM y posible realce tras la administración de Gd. (109)(105)

#### Alemtuzumab

Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al antígeno CD52, presente en linfocitos B y linfocitos T, y escasamente en monocitos, macrófagos y células NK. Provoca la depleción de estos linfocitos, de forma duradera y variable dependiendo del tipo, siendo los linfocitos CD4+ los de más lenta recuperación. No se expresa en progenitores hemáticos, células plasmáticas ni neutrófilos. Su eficacia en los estudios CARE-MS I y II ha demostrado superioridad en TAB y enlentecimiento de la progresión de la discapacidad comparado con ITF  $\beta$  1a sc 44 mcg tres veces por semana. Los efectos adversos más frecuentes fueron las reacciones a la perfusión, que consistieron en cefalea, exantema, náuseas y fiebre, por lo que se recomienda premedicación con corticoides, paracetamol y un antihistamínico. En torno a un 20 % de los pacientes desarrolló toxicidad tiroidea, y un 1 % púrpura autoinmune. Las infecciones más frecuentes son de vías respiratorias altas, del tracto urinario y por virus del grupo herpes. Por todo esto los pacientes deben seguir un programa de seguimiento de riesgo, para detectar y tratar de forma precoz estas complicaciones. (109)

#### Tratamiento de EMSP.

Hay recomendación de clase A y aprobación por la Agencia Europea del Medicamento, para utilizar ITF  $\beta$  1b y 1a en la EMSP asociada a brotes.

La Mitoxantrona se ha estudiado también en la EMSP con actividad inflamatoria y rápido deterioro. Hay recomendación de clase B para su utilización. Su toxicidad

cardíaca, el riesgo de leucemia aguda y la disponibilidad de nuevos medicamentos más seguros, ha hecho que su utilización haya disminuido drásticamente. (102)

En el momento actual no hay evidencia de que la evolución de la EMSP sin brotes pueda mejorarse con ninguno de los medicamentos en uso, por lo que ninguno de ellos cuenta con esta indicación terapéutica. (101)

Tratamiento de EMPP.

Hasta el momento y como en el caso de la EMSP sin brotes, ninguno de los medicamentos ensayados, entre ellos los ITF  $\beta$ , AG y Rituximab, han podido aportar evidencia convincente de mejoría en la progresión de la enfermedad en esta forma clínica, por lo que no se recomienda su uso. (100)

Otros tratamientos.

A continuación se expone de forma breve otros fármacos en distinto grado de investigación, sin autorización de uso.

Rituximab

Anticuerpo Monoclonal anti CD20 presente en linfocitos B. En EMRR, en un ensayo fase II presentó un efecto favorable en cuanto a reducción de brotes y una reducción del 91 % de lesiones captantes de Gd en los pacientes tratados. (110)

Ocrelizumab

Anticuerpo monoclonal anti CD20. Se trata de un anticuerpo más humanizado que busca mejorar tolerabilidad, especificidad y eficacia. En la actualidad se están desarrollando dos importantes estudios en fase III: uno en EMRR, comparado con ITF  $\beta$  1a sc, y otro muy esperado en EMPP con resultados esperanzadores, los cuales se han comunicado parcialmente en el ECTRIMS 2015. (109)

#### Ofatumumab

Anticuerpo monoclonal anti CD20. Hay pendiente un estudio fase II b con 196 pacientes con EMRR para evaluar la eficacia y seguridad de Ofatumumab administrado por vía sc. (110)(109)

#### Daclizumab

Anticuerpo monoclonal anti CD25 de los linfocitos T. Parece presentar una alta eficacia comparado con placebo y con ITF  $\beta$  con un buen perfil de tolerabilidad y seguridad para pacientes con EMRR. (109)

#### Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Hasta el momento se ha utilizado en varios fase II. A pesar de la heterogeneidad en los protocolos de tratamiento y en los pacientes incluidos, estos estudios han demostrado ausencia de progresión de enfermedad en el 60-70 % de los casos al menos a corto plazo. La mortalidad asociada al procedimiento es de 1.3%. Esta opción terapéutica se debería reservar para casos graves de EM activa e ineficacia de tratamientos convencionales. (111)(112)

#### Anti Lingo 1

El anti-LINGO-1 es un anticuerpo totalmente humanizado, que promueve la diferenciación in vitro de los oligodendrocitos primarios. Actualmente se está llevando a cabo un estudio para explorar la posible eficacia del fármaco para aumentar la reparación del SNC mediante la remielinización y protección neuroaxonal en la EM. (109)



E: emergente; círculo blanco: descatalogado; símbolo píldora: oral; símbolo jeringa: inyectable

Fig. 14 Representación de los tratamientos actuales en EM en base a su seguridad y eficacia. (Adaptado de Hauser SL, 2013).(113)

### 1.9.2 Tratamiento del brote.

La base del tratamiento del brote es la corticoterapia. Se utiliza la metilprednisolona en dosis de 1 gr intravenoso durante 3-5 días. El tratamiento acorta la duración e intensidad del brote, pero no está demostrado que mejore el pronóstico a largo plazo. Tampoco está definitivamente establecido cuándo iniciar el tratamiento y qué brotes se deben tratar. Se ha señalado que la administración oral de metilprednisolona a la misma dosis puede tener una eficacia similar.

La plasmaféresis se utiliza en brotes que no han respondido al tratamiento corticoideo. (89)

### 1.9.3 Tratamiento sintomático.

El aumento de la supervivencia derivado de la disponibilidad de mejores tratamientos y la necesidad de mejorar la calidad de vida hace que cada vez sea mayor el número de pacientes en los que se debe utilizar algún tratamiento sintomático. Los principales síntomas a tratar son la espasticidad, el dolor, los trastornos paroxísticos, la fatiga, la marcha, la disfunción sexual y los trastornos urinarios. (89)

El abordaje de la espasticidad se hace mediante tratamientos farmacológicos y rehabilitación, los fármacos más utilizados son el Baclofen oral, otra alternativa es la Tizanidina, agonista alfa-2 adrenérgico. Su eficacia es similar al Baclofen, con menos debilidad muscular. Los cannabinoides están indicados en los pacientes con espasticidad dolorosa, moderada o grave, que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos. La toxina botulínica se utiliza en trastornos focales y, sobre todo, en los músculos aductores de los muslos. El Baclofen intratecal es el último escalón farmacológico y se emplea en la espasticidad grave y simétrica que no ha respondido a los tratamientos previos.

En el dolor crónico neuropático se utilizan los fármacos con los que se trata el dolor neuropático de otros orígenes, Amitriptilina, Gabapentina y Pregabalina han demostrado también ser eficaces, entre otros. En los distintos tipos de cefaleas así como en la Neuralgia del trigémino también se usan los mismos fármacos que en pacientes sin EM. (86)

Para los trastornos paroxísticos se recomienda en primer lugar evitar los factores desencadenantes (movimientos o estímulos específicos, ansiedad, etc...). Farmacológicamente la Carbamacepina es el tratamiento de primera elección, una alternativa es la Gabapentina, de forma aislada o en combinación.

La fatiga se puede mitigar con distintas estrategias: El tratamiento no farmacológico puede ayudar en el control parcial del síntoma, siendo de utilidad la terapia ocupacional y la programación de un ejercicio físico moderado, con períodos de reposo de 15-30 minutos. En relación con el tratamiento farmacológico hay resultados variables con los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Un 35% de los

pacientes responde favorablemente y de forma transitoria a Amantadina. El Modafinilo también ha demostrado eficacia a este respecto. Con Metilfenidato, Pemolina o L-Carnitina se puede apreciar una mejoría leve y está por demostrar el posible efecto beneficioso que se ha comunicado en los pacientes en tratamiento con Fampridina.

En cuanto al trastorno de la marcha se está comenzando a utilizar la Fampridina, un derivado de la Aminopiridina, que ha demostrado eficacia en mejorar la marcha en el 30 - 40% de los pacientes con una EDSS entre 4 y 7. Tras un período de prueba de 15 días se define paciente respondedor como aquel cuya velocidad de la marcha mejora al menos un 20% sobre la mejor medida previa con la prueba cronometrada de la marcha de 25 pies (TWT). La tolerancia es buena y no se ha apreciado pérdida de eficacia tras un tratamiento prolongado, independientemente de la forma clínica que se trate.

Para los síntomas urinarios hay que distinguir entre los dos principales síndromes clínicos: Síndrome de retención: Para su corrección se debe potenciar la prensa abdominal mediante ejercicios fisioterápicos y se puede intentar disminuir la resistencia uretral con fármacos bloqueadores alfa. Síndrome irritativo: En algunos casos pueden ser suficientes dosis bajas de antidepresivos tricíclicos, pero durante la evolución suelen ser necesarios los anticolinérgicos. Si no se consigue un buen control clínico se puede disminuir la hiperactividad del detrusor y del esfínter uretral externo con la administración intravesical de toxina botulínica A, Capsaicina o anticolinérgicos (Atropina u Oxibutinina). En casos resistentes, deberá plantearse el auto sondaje intermitente.

En relación a la disfunción sexual en los varones, para la disfunción eréctil los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 han demostrado eficacia en más del 80% de los casos. En la disfunción sexual femenina las cremas de estrógenos de aplicación vaginal son las más utilizadas.

#### 1.10 Pronóstico.

Por el momento, no hay marcadores pronósticos sólidos en la EM, aunque hay numerosos marcadores a nivel poblacional en los pacientes, no los hay a nivel individual. Entre ellos destacan marcadores demográficos y clínicos (edad, sexo, raza,

brotos, rapidez de progresión de la discapacidad), marcadores de LCR (BOC de IgM lipidoespecíficas, neurofilamentos), marcadores de RM (agujeros negros, lesiones corticales, atrofia cerebral, transferencia de magnetización, valores de N-acetilaspartato), marcadores de OCT (grosor de la capa de fibras y de las capas celulares de la retina). En un futuro próximo, todos estos marcadores podrán integrarse en algoritmos pronósticos, que permitan predecir con valores de sensibilidad y especificidad muy altos el pronóstico a nivel del paciente individual. (114)

#### 1.11 Importancia social y económica de la EM.

La EM es una enfermedad que incide en adultos jóvenes, por tanto, produce un gran impacto en la vida profesional, familiar y social de las personas afectadas. El efecto incapacitante de la EM desencadena una disminución notable de la calidad de vida de los pacientes. La repercusión de la EM en las relaciones sociales se produce fundamentalmente a consecuencia de la sintomatología clínica presentada, el empeoramiento de la enfermedad o su curso clínico inestable, la fatiga, el deterioro cognitivo y la limitación de la movilidad, repercutiendo notoriamente en la calidad de vida global de los pacientes. (115)

Otro aspecto a tener en cuenta en este contexto es la situación laboral de estos pacientes, un estudio publicado este mismo año muestra que hasta un 28,95 % de los pacientes presentan algún grado de incapacidad laboral en un seguimiento a 3 años. (116)

Por otra parte, se sabe que el enorme coste de la enfermedad (1.200 millones de euros al año en España) se debe más a gastos relacionados con la discapacidad que a la utilización de terapias, que aunque muy costosas no suponen más de un 16-18% del gasto total. El aumento que supone el coste de la EM no se basa en un mayor gasto en los tratamientos, sino en un aumento de la incidencia y, especialmente, en la prevalencia de la enfermedad, y sobre todo no se puede olvidar que en los últimos años el porcentaje de pacientes que tienen indicación de tratamiento ha aumentado considerablemente. (117)





## **CAPÍTULO 2:**

### **Neuropsicología y DC en la EM.**

---



## Capítulo 2. Neuropsicología y DC en la EM.

### 2.1 Introducción.

Además de las limitaciones físicas, las dificultades cognitivas son comunes y afectan sustancialmente al día a día de los pacientes con EM. Aproximadamente el 50% de ellos desarrollarán déficits neuropsicológicos, la prevalencia varía del 40% a 70%, dependiendo de la población estudiada, las pruebas utilizadas y los valores de corte aplicados, además esto se puede objetivar ya desde estadios iniciales de la enfermedad. (118) Incluso se ha demostrado que la presencia de DC en pacientes con CIS podría ser un factor de conversión a EM. (119) Es importante destacar que, muchos pacientes con EM se sienten más discapacitados por los impedimentos cognitivos que por las limitaciones físicas, lo que destaca la necesidad de intervenciones que aborden estos síntomas. (120) Por ello la introducción del uso de test neuropsicológicos dentro de la valoración de los pacientes con EM nos daría una idea más amplia de la severidad clínica de la enfermedad.

A pesar de la alta frecuencia de los trastornos cognitivos, estos son generalmente subestimados durante las visitas clínicas de rutina, dado el escaso tiempo del que se dispone y principalmente porque el uso de los métodos de evaluación cognitiva generales (Minimental Test o el Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire) no se adaptan a los déficits específicos observados en los pacientes con EM. Por otro lado la fatiga y la depresión son muy prevalentes en los pacientes con EM. La interacción y la relación de causalidad entre fatiga y alteraciones cognitivas sigue siendo un tema de debate, aún más complejo si cabe es la interacción entre la depresión, la fatiga y DC en los pacientes con EM. (121)

Los estudios correlativos clínico-lesionales han puesto de manifiesto la importancia de un mecanismo de desconexión (causado por la localización de las lesiones en tractos estratégicos de SB) en la patogénesis de varias manifestaciones clínicas del DC la EM. (120)

Aunque las descripciones de DC en la EM ya datan del siglo pasado, Charcot ya destacaba “debilitamiento de la memoria, enlentecimiento del pensamiento conceptual y cierto aplanamiento en la vida intelectual y afectiva”, es en los últimos 20 años cuando se ha producido un mayor interés en este aspecto de la enfermedad y se ha conseguido un avance considerable en su conocimiento, lo que se refleja en el aumento exponencial de las publicaciones científicas a este respecto en los últimos años. (122)

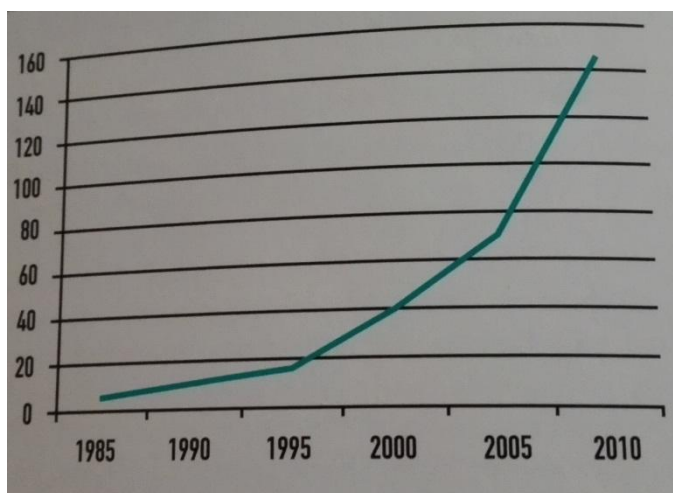


Fig. 15 Impacto bibliográfico del DC en EM en las últimas décadas. Adaptado de Pubmed.gov.(122)

## 2.2 Exploración Neuropsicológica.

Es difícil detectar un posible deterioro neuropsicológico con una entrevista o exploración neurológica rutinaria, motivo por el cual es necesaria una exploración neuropsicológica específica. Esta pretende definir el estado cognitivo de un paciente determinado, diferenciando las capacidades neuropsicológicas preservadas de las afectadas. (123)

A pesar de que cientos de tests neuropsicológicos están disponibles para neuropsicólogos y otros profesionales que estudian el sistema nervioso, neurólogos en particular, es difícil encontrar tests útiles, precisos y rápidos que se puedan utilizar en la práctica clínica habitual. (124)

No hay acuerdo en cuáles deberían ser los instrumentos más idóneos para la exploración del DC en EM. Se distinguen baterías de test breves y amplias. Cada protocolo está construido según unos objetivos, para investigación se utilizan las baterías más amplias, son exhaustivas y proporcionan una información detallada de todas las funciones, su administración completa es muy larga y costosa y no se pueden realizar en la práctica clínica diaria. Los instrumentos de valoración breves seleccionan los test más sensibles y específicos para así obtener la información en un periodo de tiempo más breve y minimizando costes, también resultan muy eficaces en el seguimiento evolutivo de los déficits. Resulta de gran utilidad realizar una evaluación neuropsicológica de cribado para que en el caso de observarse indicios de alteración cognitiva, se realice posteriormente una evaluación más amplia y exhaustiva.

La batería neuropsicológica más utilizada tanto a nivel de investigación como en la práctica clínica es la Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N), de Rao, (125) tiene las ventajas de que se administra en un relativamente corto período (aproximadamente 30 minutos) y de que cada uno de los 5 tests que consta tiene 15 formas alternativas, por lo que se puede usar la batería de forma longitudinal. Presenta una alta sensibilidad (71%) y especificidad (94%) para la identificación de los dominios cognitivos explorados. Evalúa la memoria, la atención compleja, la velocidad de procesamiento de la información (VPI), y algunos aspectos de la función ejecutiva. Actualmente existe traducción a lengua castellana de dos formas de la BRB-N, con una excelente validez tanto interna como externa. También se dispone de datos normativos para población española. (126)

Los test incluidos son:

- Selective Reminding Test (SRT): evalúa la capacidad de aprendizaje y la retención a largo plazo verbal. Este test distingue entre memoria a corto y a largo plazo, y entre la dificultad de aprendizaje o de recuperación de la información.
- 10/36 Spatial Recall Test (SPART): evalúa la capacidad de aprendizaje y la retención a largo plazo visoespacial.

- Symbol Digit Modalities Test (SDMT): evalúa la atención sostenida y la capacidad de concentración, además de la velocidad visuomotora.
- Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT): evalúa VPI, memoria de trabajo y atención sostenida.
- Word List Generation (WLG): evalúa la fluidez verbal semántica mediante evocación categorial.

Se especificaran más en detalle en instrumentos de medida posteriormente. (Apartado 4.5.1)

Portaccio et al publicaron en 2009 una versión corta de la BRB-N, que incluye el SRT, SDMT y el PASAT-3, esta batería fue capaz de detectar el DC con una sensibilidad del 94%, una especificidad del 84%, y una precisión de 89%. (127)

Años más tarde de la publicación de la BRB-N se elaboró otra batería ampliamente utilizada, la Minimal Assessment of Cognitive Functions in Multiple Sclerosis (MACFIMS). (128) En la actualidad el uso de esta batería goza de un considerable consenso, es más completa, y tiene una alta fiabilidad test/retest. Se compone de las siguientes pruebas:

- PASAT: es una medida de la velocidad del procesamiento de la información (VPI), memoria de trabajo y atención sostenida.
- SDMT: valora la atención sostenida, la capacidad de concentración y la velocidad visuomotora.
- California Verbal Learning Test II (CVLT-II): valora el aprendizaje y la memoria a largo plazo verbal.
- Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R): valora el aprendizaje y la memoria a largo plazo visoespacial.
- Delis Kaplan Executive Function System (D-KEFS) Sorting Test: medida de funciones ejecutivas.
- Judgement of Line Orientation Test (JLO): medida de la habilidad visoespacial.
- Controlled Oral Word Association Test (COWAT): valora la fluidez verbal.

Esta batería se administra en aproximadamente 90 minutos (aunque se requiere un tiempo adicional para valorar otras variables como el Coeficiente Intelectual, la depresión y la fatiga). Cada una de las pruebas elegidas posee datos normativos para la población de habla inglesa y formas adicionales para poder realizar evaluaciones longitudinales.

Finalmente, los expertos sugieren un orden de administración para controlar las posibles interferencias del efecto fatiga. Cabe destacar que, aunque uno de los principales objetivos de la escala MACFIMS es que puede utilizarse independientemente del idioma, su empleo en la población española puede ser controvertido porque algunas de estas pruebas no están traducidas ni poseen datos normativos (por ejemplo, la nueva versión del CVLT-II, el BVMT-R o el D-KEFS).

Ambas (BRB-N y MACFIMS) gozan de amplia aceptación y difusión a nivel internacional. Una comparativa entre ellas encontró una sensibilidad similar en la detección de DC en EM. (129)

En España disponemos de una versión reducida y validada de la BRB –N (se prescinde del SPART), denominada Batería Breve de Exploración Neuropsicológica (BNB). (124)

Recientemente se ha evaluado la validez de una batería abreviada de la MACFIMS, Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS). En esta batería se mantiene el SDMT, el California Verbal Learning Test (CVLT II) y el Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R). La sensibilidad ofrecida por esta batería asciende al 94% con una especificidad del 84%. (130)

Otra aproximación psicométrica es la proporcionada por la MSFC, desarrollada por un grupo de trabajo norteamericano, ampliamente utilizada tanto en el ámbito clínico como en el de la investigación. Se trata de una herramienta cuantitativa multidimensional que evalúa aspectos cognitivos y motores de la EM, y que incluye el PASAT en su modalidad de 3 segundos (algunos autores recomiendan administrar también la versión de 2 segundos para completar la información sobre la velocidad de procesamiento), el Timed Foot Walk (TWT, movilidad de extremidades inferiores) y el 9-Hole Peg Test (9-HPT, movilidad de extremidades superiores). (131)

El SDMT, una prueba auto administrada de velocidad de procesamiento, requiere menos de 5 minutos para su ejecución, ha sido combinado con las prueba motoras del MSFC tradicional, reemplazando al PASAT. Esta nueva versión del MSFC, en una muestra amplia de pacientes con EM, ha mostrado ser más válida y fiable en términos de sensibilidad, con un valor predictivo incluso ligeramente superior, y con una administración simplificada y sustancialmente más corta. Además el SDMT es menos susceptible a los efectos de techo y de aprendizaje. Por todo ello este test sería más fácil de implementar en la práctica cotidiana, además de ser la prueba que se perfila de más utilidad para investigación. (132)

Otro test empleado en este contexto es el Faces Symbol Test (FST), este mide atención sostenida, control ejecutivo y VPI. Estudios respaldan que podría ser un instrumento de detección, sensible y práctico para la detección del DC en pacientes con EM, incluyendo aquellos en las primeras etapas. (133)(134)

Batería neuropsicológica	Pruebas psicométricas	Dominios evaluados
BRB-N (Rao,1991)	PASAT,SDMT,SRT,SPART WLG	VPI, memoria episódica verbal y visual, fluidez verbal.
MSCF (Cutter,1999)	PASAT,TWT,9-HPT	VPI, procesamiento y velocidad motora
MACFIMS (Benedict,2002)	PASAT,SDMT,CVLT-II BVMT-R,JLO,DKEFS	VPI, memoria visoespacial Función ejecutiva
BICAMS (Benedict,2012)	SDMT,CVLT-II,BVMT-R	VPI, memoria episódica verbal y visual

Tabla 1. Principales baterías neuropsicológicas en la EM. (122)

Existen otras muchas herramientas neuropsicológicas de cribado en la EM, cada una de ellas con sus particularidades, ventajas y desventajas correspondientes, principalmente en cuanto a las aportaciones y novedades diagnósticas de las pruebas contenidas en ellas, aunque en general presentan una menor difusión en consultas de EM y en ámbitos de investigación.



### 2.3 Perfil Neuropsicológico en la EM.

Intentar establecer un perfil neuropsicológico de DC en la EM es una tarea compleja, existen numerosos estudios sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes con EM, la metodología empleada es muy diversa y hay una gran variabilidad en los pacientes estudiados. Estos estudios, a menudo obtienen resultados poco consistentes o contradictorios, ya no sólo en establecer si una función determinada está o no afectada, sino también en determinar la relación entre la alteración de la función cognitiva y variables como las propias de la enfermedad y/o las variables psicológicas.

Una cuestión esencial en la evaluación cognitiva de los pacientes con EM, es la propia definición de lo que se entiende por “deterioro cognitivo”. No sólo en el campo de la EM, sino en la neuropsicología en general, existe una notable disparidad de criterios con respecto a las distintas categorías diagnósticas empleadas, de manera que no existe uniformidad en la determinación de los niveles a partir de los cuales se considera que un dominio cognitivo está afectado, o de la cantidad de dominios que han de estarlo para establecer un diagnóstico de DC. A partir de la sistematización actual en el uso de determinadas baterías neuropsicológicas, normalizadas y baremadas en la población general, y de manera análoga a como viene ocurriendo en otros campos de la neuropsicología, se viene apreciando en los últimos años la tendencia a un acuerdo psicométrico por el que la afectación de un dominio cognitivo se define como la obtención de un resultado entre 1,5 y 2 desviaciones estándar por debajo del valor poblacional normal, estableciéndose generalmente un diagnóstico de deterioro cognitivo a partir de la afectación de dos dominios cognitivos. (122)

Puede decirse que el DC en la EM se caracteriza por la afectación de múltiples dominios, pero que es especialmente relevante a nivel del procesamiento de la información, la función ejecutiva, el aprendizaje, la memoria a largo plazo, y las habilidades viso perceptivas. Por el contrario, las funciones de atención básica, así como las habilidades verbales esenciales (denominación y comprensión) no suelen verse afectadas, como tampoco suele estarlo el nivel de inteligencia, entendida ésta como una medida global de la capacidad de entendimiento, razonamiento y pensamiento abstracto del sujeto. (135)

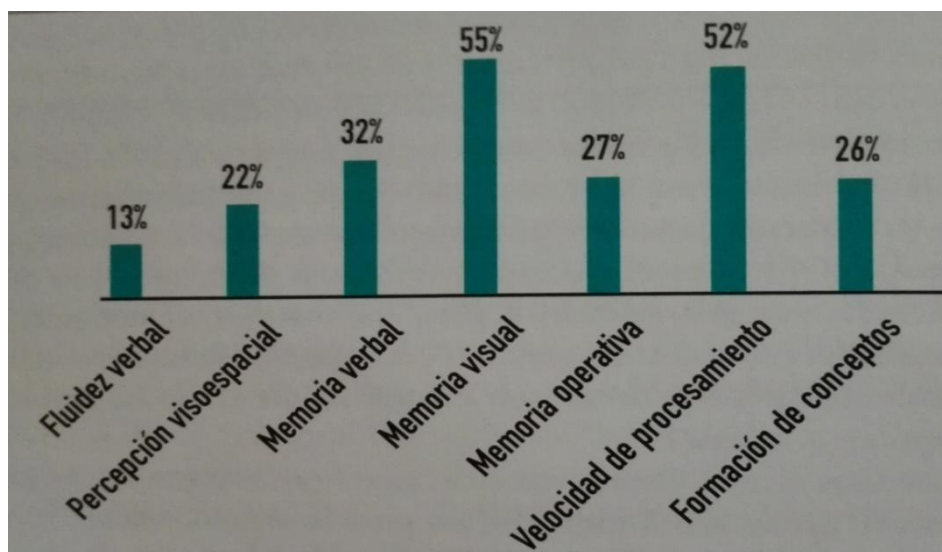


Fig.16 Perfil neuropsicológico del DC en EM y frecuencia de afectación, por dominios cognitivos. Adaptado de Bendict. (136)

A continuación se describen los hallazgos según las distintas funciones cognitivas.

#### Capacidad intelectual

La escala de medida utilizada clásicamente para la inteligencia general es la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). La inteligencia general no estaría afectada en la EM, a pesar de que, habitualmente, estos pacientes obtienen puntuaciones más bajas que los sujetos sanos control, si bien éstas están dentro del rango de normalidad. (4)

#### Procesamiento de la información

El procesamiento de la información viene definido como la capacidad para mantener y manipular información durante un corto periodo de tiempo. Depende de funciones cognitivas como la atención compleja (sostenida, alternante y dividida), la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo, y es la alteración cognitiva más común en la EM. Las herramientas neuropsicológicas que valoran el procesamiento de la información tienen una utilidad no sólo en el diagnóstico de DC, sino también en su seguimiento, por cuanto que la velocidad de procesamiento aparece alterada ya en los estadios iniciales de la EM y decae posteriormente, a lo largo del curso de la

enfermedad. El resultado en las pruebas de velocidad de procesamiento se ha asociado también con el rendimiento en las actividades de la vida diaria que requieren de respuestas rápidas, así como con la aptitud laboral y con medidas de calidad de vida, por lo que la evaluación del procesamiento de la información permite realizar una aproximación también a un pronóstico funcional del paciente. (137)

Se ha demostrado que la lentitud generalizada de la velocidad del procesamiento en estos pacientes se debe a alteraciones en el tiempo de decisión y en el tiempo de reacción. Sugieren además que el sistema ejecutivo (un componente de la memoria de trabajo localizado anatómicamente en el lóbulo frontal) podría estar alterado en los pacientes de EM y éste sería el responsable de los déficit en la VPI, lo que afecta de forma secundaria a otras funciones cognitivas. Una consecuencia importante del enlentecimiento de la VPI es que estos pacientes necesitan normalmente más tiempo para comprender una instrucción o pensar en las respuestas correctas en una gran variedad de circunstancias. Este déficit repercute de manera directa en la evaluación de otras funciones cognitivas.

La valoración de la VPI se ha realizado, principalmente, a través del PASAT y, con el SDMT.

Es el dominio cognitivo no sólo más ampliamente afectado en la EM sino que además parece ser el primer déficit cognitivo que aparece en la EM. (138)

### Atención

La atención es una función neuropsicológica compleja, siendo un proceso multifactorial. Su función es seleccionar del entorno aquellos estímulos que son relevantes para el estado cognitivo en curso del sujeto y que sirven para llevar a cabo una acción y alcanzar unos objetivos. Podemos distinguir distintos procesos atencionales, entre ellos la atención focal (respuesta básica a un estímulo), la atención sostenida durante un período prolongado y continuo, la atención selectiva (capacidad de no distraerse durante la realización de una tarea determinada), la atención alternante (capacidad para atender con flexibilidad mental, controlando la información selectiva.) y, finalmente, la atención dividida (habilidad para responder a dos tareas a la vez). Diversos trabajos han

observado una prevalencia en torno al 25 % de los pacientes con EM respecto a déficit en atención sostenida. (139)

<i>Arousal</i>	Capacidad de estar despierto y de mantener la alerta. Implica la activación general del organismo
Atención focal	Habilidad para enfocar la atención a un estímulo
Atención sostenida	Capacidad de mantener una respuesta de forma consistente durante un período prolongado
Atención selectiva	Capacidad para seleccionar, de entre varias posibles, la información relevante a procesar o el esquema de acción apropiado (inhibiendo la atención de unos estímulos mientras se atiende a otros)
Atención alternante	Capacidad que permite cambiar el foco de atención de forma sucesiva entre tareas que implican requerimientos cognitivos diferentes
Atención dividida	Capacidad para atender a dos estímulos al mismo tiempo. Habilidad para distribuir los recursos atencionales entre diferentes tareas

Tabla 2. Modelo clínico de la atención. Adaptado de Sohlberg y Mateer. (140)

Finalmente, debemos considerar que la VPI y la atención son dos funciones relacionadas y muy difíciles de evaluar de forma separada, ya que se requiere un perfecto funcionamiento del sistema atencional para poder realizar operaciones cognitivas de forma rápida y eficaz.

## Memoria

La memoria es una función básica, y a la vez extremadamente compleja y heterogénea, del ser humano.

Es una de las áreas más afectadas y estudiadas en estos pacientes. La memoria a corto plazo verbal, definida como la capacidad de mantener la información de forma inmediata, se ha evaluado en diversos estudios mediante el subtest de dígitos de la escala de inteligencia de Wechsler para adultos III (WAIS-III) o de la escala de memoria de Wechsler III (WMS-III). Los resultados de dichos estudios sugieren una peor ejecución en los pacientes de EM cuando se utiliza la puntuación global de la prueba (dígitos directos e inversos). En cambio, cuando se obtienen puntuaciones de los

dígitos directos e inversos por separado, los pacientes de EM presentan sólo alteración de estos últimos. Esta diferencia puede deberse a que la tarea de dígitos inversos requiere el mantenimiento y la manipulación de la información (memoria de trabajo), y no sólo del componente de atención sostenida durante un corto período (mantenimiento de la información) . Las alteraciones en la memoria de trabajo verbal en pacientes de EM se conocen ampliamente, aunque no existe acuerdo de cuáles de sus componentes se encuentran alterados.

La memoria a largo plazo se refiere al aprendizaje y el recuerdo de nueva información. Los pacientes con EM presentan una tasa de prevalencia de afectación en este área del 40 a 65%.

En cuanto a la memoria verbal, las pruebas más habituales para su medición son las listas de tareas de aprendizaje. Una prueba ampliamente utilizada para el estudio de la memoria verbal en contextos clínicos y de investigación es el California Verbal Learning Test-II (CVLT-II). Este test comprende 16 elementos: 'lista de compras', con cuatro elementos pertenecientes a cuatro categorías, dispuestas al azar. La lista se lee en voz alta cinco veces en el mismo orden al paciente. Los pacientes tienen que recordar tantos elementos como sea posible, en cualquier orden, después de cada lectura de la lista. El recuerdo diferido, el reconocimiento y las tareas distractoras también están involucrados. La validez del CVLT-II en la EM está bien establecida. (141)

Para evaluar la memoria episódica y el uso de estrategias semánticas también se puede utilizar la lista de aprendizaje del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) de Benedet y Alexandre (1998). El TAVEC consta de una lista de aprendizaje (lista A), una lista de interferencia (lista B) y una lista de reconocimiento (LR). Las 16 palabras de la lista A están distribuidas en cuatro categorías semánticas (vestimenta, frutas, herramientas, especias o condimentos). Ninguna de estas palabras antecede o precede a palabras de la misma categoría semántica. La tarea consiste en el aprendizaje auditivo verbal de esta lista a través de 5 ensayos consecutivos. El examinador lee la lista, tras lo cual el paciente debe mencionar en cualquier orden las palabras que recuerda. El procedimiento se repite 5 veces y el examinador registra todas las palabras mencionadas por el paciente en cada ensayo. Esta prueba se considera la versión en español del California Verbal Learning Test (CVLT). (142)

La memoria visual y la visoespacial se han estudiado menos y existen resultados contradictorios en cuanto a posibles alteraciones del span de la memoria visoespacial. Aunque se hayan ignorado largamente, la mayoría de los trabajos que evalúan estas funciones encuentra rendimientos inferiores en los pacientes con EM. No obstante, ninguno de los estudios realizados excluyó la pérdida visual primaria como posible causa de estas alteraciones.

Una prueba de uso frecuente para el estudio de este tipo de memoria (visoespacial) en la EM es el 10/36 SPART. Este comprende 10 marcas en una rejilla de 6x6 casillas. Al paciente se le muestra un patrón, el cual debe ser reproducido mediante la colocación de unas marcas en la cuadrícula. Esta exploración no solo sería relevante para ayudar en el estudio del estado cognitivo del paciente, sino que también las pruebas de este tipo han demostrado que pueden apuntar a los pacientes con EM que tienen mayor riesgo de sufrir accidentes de tráfico. (141)(143)

Por otro lado, la memoria implícita, procedimental y de reconocimiento se ven conservadas en los pacientes con EM. (144)

### Funciones Ejecutivas

Las funciones ejecutivas reúnen las capacidades cognitivas necesarias para organizar el comportamiento en base a nuestros objetivos, adaptándonos para ello a los cambios y exigencias del entorno, implican: la planificación de tareas, la fluidez y flexibilidad mental, el razonamiento, la conceptualización y la anticipación de acontecimientos o la gestión de los recursos propios. (122)

Hay trabajos que estiman que en torno al 17 % de los pacientes presentan síntomas de disfunción ejecutiva incluso en fases iniciales de la enfermedad. (145)

Los pacientes con EM muestran niveles inferiores en las tareas de resolución de problemas y razonamiento abstracto, como, por ejemplo, en el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) o el test de matrices progresivas. En cuanto a las tareas de clasificación, estos pacientes también realizan un número excesivo de respuestas perseverantes. (141)

## Lenguaje

Junto con la capacidad visoespacial, son las funciones menos estudiadas en la EM.

Las funciones del lenguaje suelen estar menos deterioradas en los pacientes con EM. Se afectaría sobre todo la fluidez verbal, manteniendo preservadas la comprensión y expresión verbal. (146)

Por ello los test de fluidez verbal son los más sensibles para detectar este tipo de problema, se han incluido en distintas baterías de exploración neuropsicológica como en la de Rao. (4)

## Capacidad visoperceptiva

Las habilidades perceptivas y de reconocimiento visual han sido menos evaluadas en la EM; además se ven influenciadas negativamente por la frecuente afectación de la vía visual, lo que puede limitar la validez de los resultados de los estudios. (147)

Sin embargo, una buena proporción de pacientes están afectados por déficits en los aspectos más elaborados del procesamiento visual (como la discriminación cromática, el reconocimiento de objetos, o los cálculos espaciales y de orientación de líneas), puestos de manifiesto por medio de instrumentos neuropsicológicos como la Figura compleja de Rey, la Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R) o el Test de orientación de líneas de Benton (JLO), entre otros. (148)

A largo plazo, en un seguimiento a 18 años de pacientes EMRR se vio que el DC también progresaba en medidas de VPI, atención, memoria episódica y visoconstructiva. (149)

## Brote Cognitivo y DC

La descripción del DC en la EM como se ha expuesto está ampliamente estudiada. Un concepto innovador es el de brote cognitivo aislado, el cual aún no tiene una definición operativa firme, pero que puede ser de interés para el seguimiento a largo plazo del rendimiento cognitivo de los pacientes con EM. Se podría definir como una reducción transitoria en el funcionamiento cognitivo objetivado con una valoración neuropsicológica (reducción de 4 puntos en el SDMT), no asociada a otra

sintomatología neurológica subjetiva u objetiva y asociado con actividad de la enfermedad medida con una RM con lesiones captantes de Gd. En un estudio de 2014 los pacientes que sufrieron un brote cognitivo aislado, no asociaron cambios en el estado de ánimo o en niveles de fatiga y tuvieron peores puntuaciones en las evaluaciones neuropsicológicas en el seguimiento. Por ello se sugiere que el brote cognitivo podría tener un papel como factor predictivo de DC en la EM. (150)

#### 2.4 Neuroimagen y DC.

En los últimos años, las nuevas técnicas de RM han proporcionado nuevas evidencias en la comprensión del DC en EM, destacando la participación tanto de la SB como de la SG en el desarrollo de las alteraciones en la esfera cognitiva. Las lesiones de SB en solitario se correlacionaban pero débilmente con el DC, lo que sugería la implicación de las lesiones en SG y en SB aparentemente normal. (151)

La localización de lesiones en los lóbulos cerebrales y tractos de SB ha demostrado que tienen un importante papel en el rendimiento neuropsicológico, aunque con discrepancias en los resultados entre estudios, probablemente relacionados con el número y características clínicas de los pacientes incluidos, pruebas neuropsicológicas realizadas, criterios aplicados para la definición de DC, los métodos utilizados para la cuantificación de las lesiones, y métodos estadísticos. (120)

Los estudios sobre SB aparentemente normal han prestado más apoyo a la idea de un síndrome de desconexión en pacientes con EM, lo que podría ser la causa de déficits cognitivos y físicos.

La introducción de las técnicas no convencionales dentro de los protocolos de RM ha modificado profundamente nuestra capacidad de cuantificar el alcance y la naturaleza de los daños de la SG en la EM, dada su alta sensibilidad para la detección de lesiones corticales.

Muchos estudios han demostrado una correlación entre lesiones corticales, atrofia de SG profunda y la cognición aunque una localización clara de un dominio cognitivo en una región específica del cerebro no ha sido claramente demostrada. En los últimos años se han hecho muchos esfuerzos para aclarar mejor la correlación entre el daño de SG y la



cognición en la EM, pero hasta el momento muchas preguntas siguen sin respuesta. (152)

También ha habido avances en relación con los hallazgos en la reorganización cortical, los cuales apoyan la contribución de la plasticidad cerebral y la reserva cognitiva en los déficits cognitivos. La RM funcional, con mayor definición anatómica que el resto de técnicas, está añadiendo una información valiosa acerca de la relación entre el cerebro y la conducta en los pacientes con esta enfermedad, y especialmente en cuanto a los mecanismos por los cuales el cerebro es capaz de reordenar los procesos cognitivos a lo largo de la anatomía cerebral y, con ello, de compensar o atenuar las alteraciones en el funcionamiento neural ocasionadas por el daño tisular. Las diferencias observadas entre los pacientes con EM y sujetos sanos pueden sintetizarse en que en los primeros existe una mayor actividad en las áreas relevantes para con un dominio cognitivo y que en los sujetos sanos se añaden, además, activaciones en otras áreas, silentes en los pacientes, de manera que el desempeño de esas funciones por otras áreas logre la compensación de los déficits latentes. (153)

En general podemos decir que la atrofia en SB se asocia con alteración de la velocidad de procesamiento de información y la memoria de trabajo, mientras que la atrofia de SG se asocia con alteración de la memoria verbal, la euforia y desinhibición. (120)

Numerosos estudios han mostrado una asociación entre el volumen cerebral, lesiones hiperintensas en T2 e hipointensas T1 y el rendimiento en pruebas neuropsicológicas. (120) En particular, la asociación entre el daño SB y el deterioro de la velocidad de procesamiento de la información, estudiado por PASAT y SDMT. También lesiones profundas de SB se han relacionado con peores puntuaciones en 10/36 SPART.

Por otro lado, una correlación similar se encontró entre la carga de lesiones intracorticales, disminución de volumen en SB y SDMT. Así mismo las lesiones corticales eran un buen predictor del aprendizaje verbal y memoria evaluada mediante la prueba de aprendizaje verbal de California (CVLT-II). La afectación de SG profunda se ve demostrada en alteración de la prueba de la figura compleja de Rey. (152)

Un interesante estudio midió la relación de medidas de RM y DC en pacientes con CIS: un 18.2 % de los pacientes presentaron DC, sobretodo en relación con VPI. Los datos

de neuroimagen apuntan a que los cambios estructurales corticales son el correlato morfológico predominante del DC reciente en los pacientes con CIS. (154)

También cabe destacar un estudio español que ha comparado el patrón y la frecuencia de déficits cognitivos entre pacientes con RIS y CIS. Se administró la BRB-N y el Stroop test a 28 pacientes RIS, 25 pacientes CIS y a 22 controles sanos. La conclusión fue que la prevalencia de déficits cognitivos en pacientes con RIS fue similar a la de pacientes con CIS. Los déficits cognitivos parecen estar presentes en pacientes con RIS independientemente de la presencia de factores de riesgo para un futuro evento desmielinizante sintomático. (155)

## 2.5 Relación entre DC y variables clínicas de la EM.

En cuanto a la influencia de las características propias de la enfermedad, parece que su fenotipo es el que más se relaciona. El DC puede darse en cualquier fenotipo de EM y en todas las fases evolutivas de la enfermedad.

Ya en fases iniciales de la enfermedad, estudios en pacientes con CIS muestran hasta que un 10-18 % de pacientes muestran parámetros de DC. (156)

En la literatura, las comparaciones de DC en los diferentes subtipos de EM han dado resultados heterogéneos. Pero en general parece claro que las formas progresivas tienen una prevalencia de DC más alta y un mayor grado de afectación que las formas recurrentes. (157)

Las formas EMPP parecen tener más preservadas algunas funciones cognitivas, siendo la VPI el dominio más afectado. (158)

Respecto a la correlación con la discapacidad física medida por la EDSS, hay trabajos que correlacionan el DC más con la discapacidad física medida por la EDSS que con la edad. (159) Y específicamente los sistemas funcionales cerebral (cognitivo) y cerebeloso son los que más predecirían alteraciones en la esfera cognitiva. (160)

Un interesante trabajo al respecto es el de Planche et al. de este mismo año, compara pacientes con EMPP, EMSP y EMRR de más de 10 años de evolución, concluye que los subtipos progresivos de la enfermedad presentan con mayor frecuencia e intensidad DC

que la forma RR incluso después de 10 años de evolución. También destaca que pacientes con una EDDS superior a 4 se vieron afectados con mayor frecuencia en referencia a alteración en VPI, memoria episódica verbal, funciones ejecutivas, fluidez verbal y memoria de trabajo. Además, el número medio de dominios cognitivos afectados se relacionó con mayor discapacidad de forma significativa. Los pacientes con un DC más significativo también fueron más frecuentes en este grupo (EDSS>4). (161)

Respecto a la asociación con test neuropsicológicos concretos, Duque et al correlacionó discapacidad medida por EDSS con alteración en el SDMT, (162) y Sepulcre et al. con MSCF y con la BRB-N. (126)

## 2.6 Relación entre DC y trastornos del ánimo / afectivos.

La presencia de trastornos del ánimo en pacientes con EM es ampliamente conocida, especialmente la depresión, con una prevalencia aproximada de 23.7%, más alta que en otras enfermedades crónicas.

Hay evidencia científica demuestra que la depresión se asocia con un peor funcionamiento cognitivo global en pacientes con EM. Sobre todo en relación a memoria de trabajo y visoespacial, atención y VPI, Christodoulou et al. la correlacionó con la memoria episódica y visoespacial (163) y Niino et al con función cognitiva global medida con BRB-N, sobre todo con VPI. (164)

No obstante hay estudios que llegan a conclusiones parcialmente diferentes. Karadayi et al no encontraron ninguna correlación entre el DC y la gravedad de la depresión en 31 pacientes con EM. Así mismo Borghi et al. mostraron que los mejores determinantes de los déficits cognitivos en una amplia muestra de pacientes con EM fueron la duración de la enfermedad, la medida de la discapacidad, y el nivel de funcionamiento intelectual verbal más que variables psiquiátricas. Sin embargo, los pacientes incluidos en este último estudio presentaron bajos niveles de depresión. (165)

Un interesante trabajo publicado el año pasado evidenció en una muestra de 40 pacientes con EM, que el empeoramiento del ánimo depresivo se relacionó con un bajo rendimiento en la Prueba de Alternancia de Objetos, que mide el funcionamiento

ejecutivo y la flexibilidad cognitiva, en la prueba de Aprendizaje total: California Verbal Learning Test (CVLT) y también mostraron puntuaciones significativamente más bajas en el PASAT, pero no en pruebas de inteligencia y atención. (166)

En este sentido también los resultados de Lubrini et al. parecen mostrar que los síntomas depresivos desempeñan un papel importante en la determinación de los déficits de VPI en los pacientes con EMRR. (167)

## 2.7 Relación entre DC y Fatiga.

Distinguir entre síntomas de fatiga y de depresión puede ser una tarea compleja, porque la depresión se caracteriza por algunas características que también representan características principales de fatiga: cansancio, pérdida de motivación, y trastornos del sueño. Además la relación entre depresión y fatiga en EM está ampliamente demostrada.

Del 30 al 51% de los pacientes con EM consideran la fatiga como su síntoma más incapacitante. La fatiga puede ocurrir en todas las formas de EM y en cualquier etapa de la enfermedad, tiene un alto impacto en el funcionamiento social y laboral de los pacientes. Se han descrito tres dimensiones de fatiga: cognitiva, física y psicosocial, relacionadas con el impacto de la fatiga sobre el funcionamiento cognitivo, físico y psicosocial, respectivamente. (168)

Sin embargo, este síntoma no se ve adecuadamente reflejado en las escalas de uso habitual para la medida de discapacidad y, dado su carácter subjetivo, resulta muy difícil de cuantificar. Entre las escalas subjetivas de fatiga, algunas de las más utilizadas son: La escala modificada de impacto de fatiga o Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) estudia la repercusión de la fatiga en la funcionalidad diaria del paciente en las últimas cuatro semanas. Los pacientes deben indicar con qué frecuencia les influyó la fatiga en 21 situaciones. Esta escala es ampliamente utilizada en numerosos ensayos.

Otra es la escala de severidad de fatiga o Fatigue Severity Scale (FSS) es una de las más utilizadas (y la que se ha utilizado en este trabajo). Consiste en nueve ítems cuyas

puntuaciones se suman y se dividen entre 9, por lo que su valor oscila entre 0 y 7. Normalmente se emplea para discriminar entre pacientes fatigados y no fatigados, utilizando el 5 como punto de corte. Y finalmente la escala analógica visual (EVA) permite estimar de forma rápida y sencilla el grado de fatiga percibido por el paciente con un número comprendido entre el 0 y el 10. (169)

La relación entre la fatiga y el DC es un tema controvertido. De hecho, la fatiga cognitiva, que se define como una disminución del rendimiento cognitivo durante una tarea cognitiva sostenida, parece estar correlacionada con el DC; Mientras que la fatiga subjetiva medida con escalas tales como la FSS no está asociada con el DC, esta parece estar más cerca de factores psíquicos, tales como la depresión, y la ansiedad, y no se correlaciona con un DC objetivo valorado con una evaluación neuropsicológica. Las interacciones entre la disfunción cognitiva y la distimia son complejas, esto hace menos probable que los pacientes sean capaces de percibir las verdaderas dificultades. A todas estas dificultades deberíamos sumar que algunos de los tratamientos recibidos por los pacientes (psicofármacos, inmunomoduladores, fármacos para el dolor, etc...) como efectos secundarios podrían empeorar la fatiga. Jogleux-Vie et al muestra que las quejas subjetivas de fatiga están asociadas a quejas de memoria pero no afectan a su rendimiento. (168)

Los trabajos publicados han mostrado distintos resultados: que no hay relación entre fatiga medida con la FSS y la BRB-N, salvo una correlación leve con el SRT-LTS. (165)

Niino et al. mostraron que no había correlación entre fatiga medida con el Fatigue Questionnaire (FQ) y DC medido por la BRB-N. (164)

Morrow et al. en un análisis retrospectivo de 465 pacientes mostró que no había relación entre la fatiga y el rendimiento cognitivo en pacientes con EM. (170)

En el mismo sentido otro trabajo con 40 pacientes EM, la fatiga no se mostró como predictor de DC. (166)

En otra línea Lehmann et al. mostraron asociación entre fatiga medida con self-reported cognitive fatigue y empeoramiento de la memoria de trabajo. (171)

## 2.8 DC en la EM y calidad de vida.

El déficit cognitivo aumenta la morbilidad de los pacientes y se asocia a una disminución en la participación y funcionamiento de las actividades de la vida diaria. Asimismo, los pacientes con EM muestran peores resultados que la población sana en calidad de vida, incluso en aquellos casos en los que la exploración neurológica es normal, ya desde el estadio de CIS. (172)(173)

Se ha sugerido que la calidad de vida de pacientes con EM está influida por factores tales como la discapacidad funcional, la fatiga, el dolor, el DC, el tipo de tratamiento o la presencia de síntomas depresivos.(174)

Un estudio que midió DC con la BRB-N y la calidad de vida con dos cuestionarios específicos para ello: The Short Form 36 y la The Multiple Sclerosis International Quality of Life, demostró débiles asociaciones entre alteraciones cognitivas y alteraciones de calidad de vida, cuando el de confusión (depresión) fue eliminado. (175)

Un importante aspecto es la vida laboral de los pacientes y su relación con el DC. Las personas con EM tienden a perder su empleo ya que la enfermedad progresa, y la mayoría de la investigación lo atribuye a la disminución de la movilidad. Algunos estudios han demostrado que la presencia de DC también predice la situación laboral. Sin embargo, ningún estudio había examinado cómo los factores neuropsicológicos pueden predecir el rendimiento profesional entre los individuos con EM que permanecen empleados. Un estudio publicado este año, ha evaluado la autopercepción del paciente de su rendimiento en el trabajo y también por parte de su supervisor, el estado de movilidad y la función neuropsicológica en una muestra de 44 individuos con EM. Los resultados sugieren que el DC es común en estos individuos y que en gran parte de ellos su estado de movilidad permanece intacto. Además, el rendimiento de trabajo de las personas con DC fue calificado peor por los supervisores. Estos hallazgos sugieren que el DC puede influir en el rendimiento laboral, incluso en pacientes cuya discapacidad física está relativamente intacta. (176)

## 2.9 Tratamiento del DC en EM.

Las estrategias farmacológicas para mejorar el rendimiento cognitivo se han basado, por un lado, en la evaluación del efecto de los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) y, por otro, en la utilización de medicamentos con un efecto específicamente estimulante para con la función cognitiva.

Algunos estudios han mostrado efectos beneficiosos discretos de IFN  $\beta$  1a y 1b, en dominios como la VPI, el aprendizaje y la memoria, tanto verbal como visual.

Sobre NTZ se ha visto en pacientes con seguimiento a tres años mejoría en los dominios de memoria, atención y función ejecutiva. (177)

Por otro lado los efectos de las terapias sintomáticas como Modafinilo y Donepezilo son inconsistentes. (178)

Respecto a las terapias de rehabilitación cognitiva, más recientemente, la estimulación cognitiva se ha dirigido a mejorar habilidades tales como la función ejecutiva, la atención y velocidad de procesamiento de información y es donde mejores resultados se han obtenido. Además el uso de las nuevas tecnologías hace que estas intervenciones puedan hacerse por los pacientes a través de internet directamente. (179)





## **CAPÍTULO 3:**

### **Diseño de la Investigación y Objetivos.**

---



## Capítulo 3: Diseño de la Investigación y Objetivos.

### 3.1 Planteamiento del problema. Justificación.

Hasta este punto del trabajo se ha revisado la EM y el DC en la enfermedad, lo expuesto muestra la heterogeneidad del fenotipo de la enfermedad y de los parámetros de afectación cognitiva. También se han mostrado las variables con las que se intenta correlacionar el DC, como son: factores clínicos de la enfermedad, variables de neuroimagen y otros biomarcadores con datos más o menos contradictorios en muchas ocasiones. Así mismo otros factores que pueden incidir en el rendimiento cognitivo de estos pacientes pueden ser la depresión y la fatiga, síntomas frecuentes en la población con EM.

La homocisteína (Hc) es un aminoácido que se sintetiza en el organismo a partir de la metionina, se ha demostrado que su nivel aumentado en plasma es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis y de enfermedad coronaria y cerebrovascular. Su aumento se produce principalmente por alteraciones genéticas en las enzimas encargadas de su producción ( la metiltetrahidrofolatoredutasa (MTHFR) y la cistationina beta sintetasa (CBS), por factores dietéticos asociados a deficiencia de vitamina B6, B12 y ácido fólico, los valores también pueden estar condicionados por la edad y el sexo o la función renal.

**Tabla 1** Principales causas de hiperhomocisteinemia

<b>Congénitas</b>
Déficit de cistationina-β-sintetasa (homocistinuria congénita clásica tipo I)
Deficiencia de MTHFR (homocistinuria congénita clásica tipo II)
Variante termolábil de MTHFR
<b>Adquiridas</b>
Envejecimiento
Déficit nutricional de folatos, cobalamina y/o piridoxina
Insuficiencia renal crónica
Hipotiroidismo
Anemia perniciosa
Neoplasias
Tóxicos (tabaco)
Fármacos
Antifolatos: metotrexato, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, trimetropin
Anticobalamina: óxido nitroso
Antipiridoxina: azabrina, isoniácida, carbamacepina, teofilina, cicloserina
MTHFR: 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa.

Fig. 17: Principales causas de hiperhomocisteinemia. Tomado de González. (180)

En los últimos años se ha investigado su relación con el DC desde varias perspectivas: en personas ancianas, relacionándose con la transición de la normalidad cognitiva al desarrollo de demencia, también en el DC leve donde niveles elevados de Hc se asocian a empeoramiento del funcionamiento cognitivo en este grupo de pacientes, así mismo se ha mostrado que la suplementación con folatos podría tener un efecto protector en cuanto a retrasar la atrofia cerebral y la conversión a demencia desde DC leve. Respecto a este tema también existe controversia, por lo que serían precisas más investigaciones para aclarar esta asociación. Acerca de demencia establecida y niveles elevados de Hc hay estudios que revelan que estos últimos resultan un factor de riesgo independiente para el desarrollo de demencia y también se asocian a mayor atrofia del área medial del lóbulo temporal y mayores niveles en plasma de beta-amiloide en pacientes con enfermedad de Alzheimer. El efecto de los niveles elevados de Hc parece estar en relación con su mecanismo de acción, ya que actuaría como competidor de neurotransmisores inhibitorios como el ácido gamma-amino butírico, además a través de metaloproteasas contribuiría a la disrupción de la BHE. (181)

También se ha investigado en otras enfermedades neurológicas como en la Epilepsia, la Esclerosis Lateral Amiotrófica o en la Enfermedad de Parkinson. (182) Un estudio español encontró niveles elevados de Hc asociado a DC en pacientes con Enfermedad de Parkinson en tratamiento con L-dopa. (183) Igualmente se ha encontrado relación entre niveles elevados de Hc en pacientes con enfermedad cerebrovascular asociada a DC. (184)

El mecanismo de acción en enfermedades neurológicas se cree debido a su efecto tóxico a nivel de SNC en diferentes niveles de actuación, de forma indirecta sobre el endotelio vascular y de forma directa con mediadores de neurotoxicidad y mediante activación de cascadas proinflamatorias a través de citocinas como IL  $\beta$ 1 y 16, factor de necrosis tumoral o Prostaglandina E2, tanto a nivel de SNC como en suero. (185) Los niveles elevados de Hc comprometen la disponibilidad de metionina, que a su vez interfiere con la donación de grupos metilo en muchos procesos bioquímicos. La hipometilación de la proteína básica de mielina podría dar lugar a estructuras de mielina menos estables que son susceptibles de degeneración. (181)

El interés sobre la Hc en la EM es ya conocido desde hace años, hay hallazgos que demuestran niveles más elevados de Hc en pacientes con EM que en población sana, como muestra el meta análisis de 2011 de Zhu y colaboradores. (186)

Otros trabajos sin embargo, como el de Rio de la década de los 90 no mostraron diferencias significativas entre niveles de Hc entre pacientes con EM y población sana. (187) En este sentido un estudio sobre población griega tampoco mostró niveles de Hc significativamente más altos en pacientes con EM. Del mismo modo en dicho trabajo tampoco encontraron relación entre niveles de Hc y distintas variables como edad, EDSS, subtipo de enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad o tasa de brotes, si vieron niveles más elevados en hombres.(188) En otro trabajo al respecto se hallaron también niveles más altos de Hc en varones con EM respecto a mujeres con EM. (189)

Triantafyllou y colaboradores estudiaron valores de Hc en pacientes con EM y depresión, encontraron niveles elevados de Hc en este grupo respecto a controles con EM sin depresión. Los autores sugieren que los pacientes con EM moderadamente discapacitados con un aumento de Hc son particularmente propensos a desarrollar síntomas depresivos. En este trabajo los niveles plasmáticos de Hc y la puntuación en la EDSS, edad, duración de la enfermedad o niveles de vitamina B12 y ácido fólico no estaban relacionados. (190)

Ramsaransing y colaboradores encontraron niveles elevados de Hc en pacientes con EM, sin encontrar diferencias entre subtipos (recurrente con EDSS menor de 3 y progresiva). (191)

Moghaddasi et al. estudiaron una muestra de pacientes de EMRR y demostraron que había relación entre niveles elevados de Hc y edad de inicio de la enfermedad más temprana, duración de la enfermedad, mayor EDSS, sexo masculino y con el tratamiento con ITF  $\beta$ . (192)

También se ha relacionado niveles elevados de Hc en pacientes con EM y alteraciones en parámetros neurofisiológicos (en concreto PE somatosensoriales, encontrando prolongación de latencias P1 y P2 en nervio tibial posterior). (193)

Según lo expuesto la Hc parece un factor relevante tanto en la EM como en el DC, sin embargo solo encontramos dos trabajos que relacionen ambos, es decir hiperhomocisteinemia y DC en pacientes con EM. En el primero los niveles elevados de Hc se correlacionan con el empeoramiento de la función cognitiva en el razonamiento no verbal, la atención visual y la memoria visoespacial, en comparación con los pacientes con EM con niveles de Hc normales. Las variables asociadas con el DC moderado y niveles elevados de Hc son las formas crónicas progresivas de la EM, mayor duración de la enfermedad y la discapacidad moderada o grave. (10)

Teunissen y colaboradores investigaron los niveles de Hc en pacientes con EM y los compararon según subtipos de la enfermedad y distintas medidas. Encontraron asociación entre peores puntuaciones en el PASAT y MSFC con niveles elevados de Hc en pacientes con formas progresivas de la enfermedad. (11)

Es en esta línea en la que enfocamos nuestra investigación, dada la importancia del DC en la EM y su influencia en la perspectiva de la enfermedad, intentamos evaluar cuál es el impacto de los niveles elevados de Hc en el DC de pacientes con EM.

### 3.2 Objetivos.

Teniendo en cuenta las consideraciones previas, en este trabajo nos proponemos los siguientes objetivos:

- ❖ Como principal objetivo tenemos la determinación de niveles de Hc en plasma de pacientes con diagnóstico de EM o CIS y valorar si existe relación con DC en estos pacientes.
- ❖ Como objetivos secundarios tenemos:
  - Detectar DC en las formas incipientes de la enfermedad, incluido el CIS.
  - Investigar si hay relación entre el nivel de Hc y algún específico de DC.
  - Estudiar si hay alguna relación entre DC, Hc y variables clínicas de la EM.

- Examinar si el DC tiene vínculos con variables relevantes en este aspecto, tales como depresión o fatiga y otras de índole más general como edad, FRV o nivel de estudios, entre otras, las cuales también podrían influir en él.
- Analizar si el nivel de Hc se relaciona con otras variables de la EM.

### 3.3 Tipo de estudio.

Según el diseño de nuestro estudio, se define como analítico observacional de cohortes históricas.





## **CAPÍTULO 4:**

### **Metodología.**

---



## Capítulo 4: Metodología.

### 4.1 Procedimiento.

Durante la visita rutinaria de los pacientes a la consulta específica de EM del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza se valoraba si cumplían los criterios de inclusión y exclusión (expuestos posteriormente), si lo hacían se les informaba de la posibilidad de participar en este estudio. Si el paciente accedía (mediante consentimiento verbal o escrito) ese mismo día se cumplimentaba la recogida de datos de la historia clínica y se concertaban dos citas: una para la realización de la analítica sanguínea (utilizando la rutina habitual de las revisiones del paciente, añadiendo los parámetros adicionales) y otra cita para la realización de la batería neuropsicológica, en esa misma cita se realizaba también el test de depresión y el de fatiga. Igualmente ese mismo día se hacía una exploración neurológica con cálculo de la EDSS y se realizaba las pruebas del MSFC. Ambas citas se efectuaban en el mismo mes.

### 4.2 Muestra.

Los pacientes se reclutaron en el periodo de 2007 a 2009 de forma consecutiva, de este modo a cada paciente que acudió a la consulta y cumplía criterios se le preguntó si deseaba participar en el estudio. Se reclutaron un total de 84 pacientes.

#### 4.2.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que tuvieran como lengua materna el castellano.
- Diagnóstico de EM con criterios de McDonald 2005 o CIS.

#### 4.2.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes que presentaran discapacidad sensorial o motora que limitara la ejecución de las pruebas.

- Antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

-Coincidencia de la visita con fase de brote o tratamiento corticoideo para ello en el mes previo.

#### 4.3 Recolección de datos.

##### 4.3.1 Datos sociodemográficos.

Se registraron los siguientes datos sociodemográficos de los pacientes.

- \* Edad y fecha de nacimiento
- \* Sexo
- \* Nivel de estudios
  - Estudios básicos ( EGB o equivalente)
  - Estudios medios (Bachillerato, Formación Profesional o equivalente)
  - Estudios superiores ( Universitarios)
- \* Situación laboral
  - Activo
  - No activo: Algún tipo de incapacidad (parcial o total)

Los pacientes en situación de desempleo que no tuvieran reconocido ningún grado de discapacidad se consideraron activos.

##### 4.3.2 Datos clínicos de la EM.

De los pacientes seleccionados y mediante revisión de historia clínica se recogieron los siguientes datos:

- \* Edad de inicio de la enfermedad
- \* Edad de diagnóstico de la enfermedad
- \* Forma clínica de inicio

- CIS

- EMRR

- EMPP

- \* Forma clínica en el momento del estudio

- CIS

- EMRR

- EMPP

- EMSP

- EMPR

- \* Si se encontraba en forma EMSP, desde que edad

- \* Síntoma de inicio de la enfermedad

- Sensitivo

- Cerebeloso-Tronco encefálico

- Motor

- NO

- Medular

- Multifocal

- \* Número de brotes antes del tratamiento para la EM

- \* Número de brotes con tratamiento para la EM

- \* Tratamiento

- FME

- Inmunosupresores: AZT y Mitoxantrona

- Tratamiento combinado

- No tratamiento activo

#### 4.3.3 Otros.

- \* FRV

- Hipertensión arterial
- Diabetes Mellitus
- Dislipemia
- Tabaquismo

- \* Suplementación oral de vitamina B12 o ácido fólico.

El formulario de recogida de datos se muestra en el anexo 1.

#### 4.4 Valoración Neurológica.

Se emplearon las siguientes escalas para evaluar la función neurológica de los participantes.

##### 4.4.1 EDSS.

La escala de discapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS, del inglés Expanded Disability Status Scale) es el instrumento de valoración de la discapacidad de la EM más utilizado hoy en día por los neurólogos de todo el mundo. (194) Mide la discapacidad a través de un examen neurológico cuantitativo, obteniendo una puntuación en ocho sistemas funcionales (piramidal, cerebeloso, tronco cerebral, sensorial, intestinal, vesical, visual, mental, otras funciones). La EDSS valora de 0 a 10 puntos el estado clínico del paciente, siendo el grado 0 correspondiente a una exploración neurológica normal en todos los sistemas funcionales y el grado 10 la muerte del paciente por EM. Generalmente, se considera que las puntuaciones comprendidas entre 0 y 3 indican un nivel de disfunción mínima, en el que ningún sistema funcional alcanza el grado de alteración moderada. Puntuaciones desde 3 hasta 5 se habla de niveles de disfunción moderados hasta relativamente graves. Las puntuaciones de 5 hasta 9,5 se definen por

las deficiencias en la capacidad de deambulaci3n. El principal h3ndicap de esta escala es que est3 muy condicionada a la habilidad de la marcha .(195)

#### 4.4.2 MSFC.

La Escala Funcional Compuesta para la EM (MSFC, del ingl3s Multiple Sclerosis Functional Composite) es una escala que surgi3 en respuesta a las carencias de la EDSS, fue creada por la Nacional Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. (196)(197) Es una escala multidimensional y objetiva de medici3n de la funcionalidad en la EM. En ella se valoran tres dimensiones: la funci3n cognitiva, la movilidad de los miembros superiores y la de los miembros inferiores. La funci3n cognitiva se mide con el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), mide la VPI, memoria de trabajo y atenci3n sostenida, se pas3 en su versi3n de 3 segundos. El formulario se muestra en el anexo 2. La prueba consiste en ir sumando mentalmente cada d3gito nuevo al inmediatamente anterior a partir de una grabaci3n. El resultado de la prueba es el n3mero de sumas correctas realizadas de las 60 posibles. Existen dos versiones paralelas de la prueba (Formas A y B). En nuestro estudio, se les ha administrado la versi3n A a todos los sujetos. La movilidad de las extremidades inferiores se mide con la “Prueba de los 25 pasos” (TWT, del ingl3s Timed Walk Test). El sujeto debe caminar una distancia de 7,625 metros tan r3pidamente como pueda, pero de forma segura, se permite el uso de ayudas para andar. Se toma nota del tiempo en segundos y d3cimas que tarda en recorrer dicha distancia. La prueba se repite dos veces, siendo la puntuaci3n final la media de ambos recorridos. La funci3n de las extremidades superiores se mide mediante el “Tablero de 9 orificios con 9 palitos” (9-HPT, del ingl3s nine hole peg test). En esta prueba el sujeto debe tomar los palitos de uno en uno y colocarlos en cada uno de los orificios de un tablero y posteriormente retirarlos r3pidamente. La prueba se repite dos veces con la mano dominante y otras dos con la mano no dominante. La variable a cuantificar es el tiempo (en segundos y d3cimas) que tarda en introducir y luego retirar los nueve palitos. Consideramos para nuestro trabajo como puntuaci3n final la media de dichas medidas. (195)



Fig. 18 “Tablero de 9 orificios con 9 palitos”

Se realizó en primer lugar el PASAT, posteriormente el 9-HPT y por último el Timed Walk Test.

Debido a que cada dimensión se cuantifica con diferentes variables, se calcula el índice Z (la fórmula se muestra en la figura 19) de cada una de ellas para poder sumarlas, y se utiliza para ello las medias y las desviaciones estándar de la base de datos de los enfermos de la Task Force. La puntuación para cada una de las tres pruebas se da en Z, número de desviaciones estándar a la que está la puntuación de la media de la población normal (u otra población que se tome como referencia). El MSFC, o puntuación final, es la media de las tres zetas. Para calcularla en este trabajo se utilizó la calculadora interactiva de F. Viñuela, J.L. Ruiz, G. Izquierdo. Unidad de EM. Servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen Macarena. Editorial medica digital, Sevilla 2012.



$$MSFC = \frac{(Z \text{ score manos} + Z \text{ score piernas} + Z \text{ score cognitivo})}{3}$$

Donde Z score es:

$$Z \text{ score} = \frac{(\text{puntuación del paciente} - \text{media de la población de referencia})}{\text{desviación estándar de la población de referencia}}$$

Siendo la puntuación del paciente para el caso de la 9HPT:

$$9HPT = \frac{\frac{1}{\text{media mano D (dominante)}} + \frac{1}{\text{media mano I (no dominante)}}}{2}$$

Finalmente, la fórmula aplicada para calcular el MSFC es la siguiente:\*\*

$$MSFC = \frac{\frac{\text{Media paciente } 1/9HPT - \text{Media referencia } 1/9HPT}{\text{Desviación estándar de la población de referencia } 1/9HPT} - \frac{\text{Media pies paciente} - \text{Media pies referencia}}{\text{Desviación estándar pies de la población de referencia}} + \frac{\text{PASAT3 paciente} - \text{Media PASAT3 referencia}}{\text{Desviación estándar PASAT3 de la población de referencia}}}{3}$$

Los valores estándar de la NMSS Task Force son:

- ❑ 1/9HPT: media 0,0439 (desviación estándar 0,0101)
- ❑ Caminar 25 pies: media 9,53 (desviación estándar 11,40)
- ❑ PASAT3: media 45,0311 (desviación estándar 12,0771)

\*Advertencia: La Z score de la prueba de los 25 pies que sale en la fórmula ha sido multiplicada por -1 y, por tanto, cambiada de signo.

\*\*En España hay un sistema automatizado que calcula la fórmula MSFC para cada paciente en cada momento.

\*\*\*CD Sistema informático de automatización. 2002. Puntuación combinada funcional de la esclerosis múltiple.

Fig. 19 Fórmula para calcular la Z del MSFC .Tomado de la guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la EM. (73)

## 4.5 Instrumentos de evaluación.

### 4.5.1 Test Neuropsicológicos.

La valoración neuropsicológica fue realizada siempre por el mismo evaluador (yo misma) y en las mismas condiciones ambientales.

El criterio para determinar que un paciente sufría DC fue que obtuviera puntuación por debajo de 2 DS en al menos dos test distintos (considerando los cinco de la BRB-N y el

FST). Cuando un test tiene varios ítems, basta con tener uno alterado para darlo como patológico (por ejemplo en el SRT, cualquiera de sus tres scores LTS, CLTR o delayed). Para la BRB-N se han utilizado los valores de corte de Sepulcre et al. Se consideró nivel de estudios básicos como 9-12 años de escolarización, nivel medio de estudios como 13-16 años de escolarización y nivel de estudios superior como más de 17 años de educación. (126)

La batería utilizada fue la BRB-N de Rao. Se describen a continuación el procedimiento de administración de los test que la componen en el orden en el que se suministraron. Por último también se utilizó el FST.

- SRT (Selective Reminding Test)

Con este test podemos obtener diferentes medidas de la función mnésica. En primer lugar, podemos registrar el número de palabras que han sido recordadas por el sujeto en el primero de los ensayos y el número total de palabras recordadas a lo largo de los 6 ensayos, que son medidas de la memoria verbal inmediata. Una vez que una palabra ha sido recordada en dos ensayos seguidos entra a formar parte del almacén a largo plazo (long-term storage, LTS), este dato se recoge para el score. Cuando el sujeto recuerda libremente una palabra que estaba en LTS, esa puntuación pasa a formar parte de otro almacén llamado “recuperación a largo plazo” (long-term retrieval, LTR). Nuevamente, si el sujeto empieza a recordar de manera consistente en los siguientes ensayos una palabra, esa puntuación va a formar parte del “almacén de recuperación a largo plazo consistente” (consistent long-term retrieval, CLTR) contabiliza las palabras aprendidas comenzando en el primer ensayo ininterrumpido y con éxito, este dato también se ha recogido.

El SRT consta de cuatro formas paralelas, de las cuales nosotros hemos empleado la “forma A” para todos los sujetos del estudio. El material que incluye el test es una lista de doce palabras. El procedimiento de aplicación del test consiste en la lectura, en voz alta y una cada dos segundos, de las doce palabras de la lista no relacionadas entre sí por parte del experimentador (en nuestro caso: aceite, brazo, agua, carta, puerta, mujer, pollo, campo, billete, moto, libro y vista), seguidamente se pide al sujeto que evoque aquellas que pueda recordar. El experimentador en el segundo ensayo repite de la lista sólo aquellas palabras que no han sido evocadas por el sujeto en el ensayo anterior (de

ahí el nombre de selectivo), aunque el sujeto debe recordar la lista completa, es decir, las palabras que el experimentador lee y aquellas que el sujeto recordó en el ensayo anterior (y que no son leídas por el experimentador). Esta operación la realiza a lo largo de 6 ensayos de aprendizaje. Se finaliza la administración de la prueba si el sujeto recuerda la lista completa en dos ensayos consecutivos. Finalmente, unos minutos después se pide al sujeto que en una evocación libre intente recordar todas las palabras que pueda de la lista anteriormente aprendida. Puntuación SRT delayed que también se ha recogido para el score del test.

El formulario se muestra al completo en el anexo 3.

- 10/36 SPART (Spatial Recall Test)

En esta prueba de memorización y aprendizaje visoespacial, a los participantes se les muestra un tablero de 6x6 casillas con 10 fichas situadas en lugares específicos. Tras 10 segundos, la persona intenta imitar el patrón en un tablero en blanco, la prueba se repite tres veces, tras unos minutos se realiza un nuevo intento sin mostrar el patrón clave (SPART D). Se contabiliza el número de aciertos de cada ensayo.

El formulario se muestra al completo en el anexo 4.

- SDMT (Symbol Digit Modalities Test)

Mide la atención sostenida y la capacidad de concentración, además de la velocidad visomotora. Para la realización del test se entrega al paciente una hoja en la que en la parte superior queda indicado los números del 1 al 9 y el símbolo que le corresponde a cada uno, debajo hay una serie de figuras con una casilla debajo en blanco donde el sujeto ha de colocar el número que le corresponde a cada figura. Al sujeto se le escriben los tres primeros números como demostración y después se le dice que complete él solo los siete siguientes de ejemplo, pudiéndole corregir si en algún momento se equivoca. Finalmente, se le dice que continúe rellenando los espacios sin saltarse ninguno, y se le deja un tiempo de 90 segundos. Cuando acaba el tiempo se contabilizan los aciertos. La puntuación es el número total de casillas rellenadas correctamente. La máxima puntuación es de 90.

La prueba completa se muestra en el anexo 5.

- WLG (Word List Generation Test)

Esta prueba evalúa la fluidez verbal semántica, se solicita al sujeto que genere la mayor cantidad de palabras pertenecientes a una categoría semántica restringida (en este caso se pidió elementos de la categoría “frutas y hortalizas”, dentro de un tiempo limitado (90 segundos). Se recogieron el número correcto de palabras. A pesar de su simplicidad, es una tarea cognitiva compleja que no sólo precisa de la intervención de procesos lingüísticos, sino también mnésicos (memoria de trabajo, memoria semántica) y ejecutivos (iniciación, atención sostenida, estrategia de búsqueda).

El formulario se muestra al completo en el anexo 6.

Fuera de la batería BRB-N, en último lugar se completaba el Faces Symbol Test (FST): Consta de 9 caras, a cada una le corresponde un símbolo, el paciente debe ir rellenando con el símbolo correspondiente las casillas que se sitúan en la parte inferior de las caras. Se mide el número de aciertos en los primeros 90 segundos. El criterio para calificar el test como normal o patológico fue el de Scherer (se consideró normal  $\geq 3$  segundos por respuesta correcta). (133)

El formulario se muestra al completo en el anexo 7. El tamaño del test se dio en DIN-A 3 (doble folio).

#### 4.5.2 Test de Depresión.

La escala aplicada para la medición de la depresión en este trabajo es la escala de valoración de Hamilton. (198) La validación de la versión castellana de esta escala se realizó en 1986 por Ramos-Brieva. (199) Es un cuestionario heteroaplicado, requiere la evaluación por parte del clínico de la intensidad de los síntomas del paciente a través de una entrevista. Evalúa la gravedad de la depresión mediante criterios clínicos. Incluye síntomas somáticos y componentes semiológicos de ansiedad. Se realiza mediante una entrevista semiestructurada con 17 ítems. Cada cuestión tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. El tiempo empleado en la administración es de aproximadamente 20 minutos. Pueden usarse diferentes puntos de corte a la hora de

clasificar el cuadro depresivo. La Guía de Práctica Clínica elaborada por la NICE recomienda emplear los siguientes puntos de corte: (200)

No deprimido: 0-7

Depresión ligera/menor: 8-13

Depresión moderada: 14-18

Depresión severa: 19-22

Depresión muy severa: >23

La escala se muestra al completo en el anexo 8.

#### 4.5.3 Test de Fatiga.

La escala empleada para la medición de la fatiga en este trabajo es la Escala de intensidad de la fatiga de Krupp, es una escala sencilla, auto aplicada y rápida de cumplimentar y la mayoritariamente utilizada en pacientes con EM. En el estudio original las medias obtenidas en sujetos con EM fueron de  $4,8 \pm 1,3$ . (201) Mide la repercusión que tiene la fatiga en la actividad global diaria del paciente. Esta escala consta de 9 ítems con respuesta tipo Likert con 7 posibilidades, de intensidad creciente y que puntúan entre 1 y 7. Las puntuaciones se suman y se dividen entre 9, por lo que su valor oscila entre 0 y 7. Normalmente se emplea para discriminar entre pacientes fatigados y no fatigados, utilizando el 5 como punto de corte. (169) La versión validada en nuestro medio y la que hemos utilizado es la recogida por Bulbena y cols.(202) La escala se muestra al completo en el anexo 9. Además los pacientes cumplimentaron una EVA en relación a fatiga (valoración de cero a diez).

#### 4.6 Valoración analítica.

##### 4.6.1 Niveles séricos de Hc.

Para la determinación de Hc se utilizan agentes reductores que nos permiten cuantificar la Hc total, ya que ésta representa la forma biológicamente activa de la molécula. El

método más utilizado es la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPCL) pero también se puede realizar de una manera más rápida, sencilla y barata mediante inmunoensayo. En el laboratorio del centro se utiliza inmunoensayo. El rango de normalidad se sitúa entre 4-13 micromol/litro. Las muestras de sangre deben centrifugarse inmediatamente y a baja temperatura ya que en caso contrario puede liberarse Hc desde las células sanguíneas. La variación diaria de los niveles de Hc en individuos sanos es pequeña (coeficiente de variación: 7%) por lo que una única medida es válida. Los varones presentan cifras que son aproximadamente 1  $\mu\text{mol/L}$  mayores que las mujeres y la concentración tiende a elevarse discretamente con la edad. (203)

#### 4.6.2 Niveles séricos de Vitamina B12.

En el laboratorio del centro se utiliza la técnica de inmunoensayo para su determinación. El rango de normalidad se sitúa entre 160-950 picogr/ml.

#### 4.6.3 Niveles séricos de Ácido fólico.

En el laboratorio del centro se utiliza la técnica de inmunoensayo para su determinación. El rango de normalidad se sitúa entre 2.3-20 nanogr/ml.

#### 4.6.4 Niveles séricos de TSH.

En el laboratorio del centro se utiliza la técnica de inmunoensayo de quimioluminiscencia para su determinación. El rango de normalidad se sitúa entre 0.34-5.6 microU /ml.

#### 4.7 Análisis estadístico.

El análisis estadístico se ha dividido en dos partes fundamentalmente:

- Análisis descriptivo.
- Análisis inferencial.

Estudio descriptivo: Las variables en estudio se han descrito utilizando medidas descriptivas tales como frecuencias, porcentajes, medias, medianas, desviaciones típicas e intervalos de confianza de la media.

Estudio inferencial:

- Análisis Bivariante:

Para analizar la normalidad de distribución de las variables cuantitativas se utilizaron los test estadísticos de Kolmogorov - Smirnov y Asimetría y curtosis.

Se han realizado una serie de cruces entre diferentes variables para ver si existe algún tipo de relación entre ellas, principalmente presencia de DC o no, específicamente cada test en concreto patológico o no, o con los valores de las puntuaciones directas de los test y diferentes variables (sociodemográficas, clínicas de la EM, resultados analíticos y otras) y por otro lado se han cruzado los niveles de Hc de forma cuantitativa o como normal y patológica con esas mismas variables.

Para estudiar la relación, cuando una variable toma valores cuantitativos y la otra cualitativos, se ha realizado un estudio bivalente para ver si existen diferencias en los resultados obtenidos entre los diferentes grupos. Para las variables analizadas que toman valores cuantitativos, se aplicó el test de la T-Student para muestras independientes o el Análisis de Varianza si se cumplen las hipótesis necesarias, si no, se utilizó la técnica no paramétrica de la Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes o el test de Kruskal-Wallis, dependiendo del número de categorías. En aquellos casos en donde el ANOVA o el test de Kruskal-Wallis fueron significativos, se realizaron las comparaciones múltiples entre los grupos para ver cuáles de ellos son significativamente diferentes entre sí. El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

Para comprobar la relación entre las variables en estudio que toman valores cualitativos se aplicó el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher si fuera necesario. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

Para estudiar correlaciones, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para variables continuas, mide el grado de asociación entre las variables. Este coeficiente oscila entre  $-1$  y  $1$ . Un valor próximo a  $1$  indica una fuerte relación positiva entre ambas variables, es decir valores altos de una variable se corresponden con valores altos en la otra variable. Un valor próximo a  $-1$  indica una fuerte relación negativa entre ambas variables, es decir valores altos de una variable se corresponden con valores bajos en la otra variable. Un valor próximo a  $0$  nos indica que no existe relación entre las dos variables. El nivel de confianza escogido para los test es del 95%.

#### 4.8 Soporte informático.

El software utilizado para la realización de este estudio, ha sido: PASW Statistic v.18.0.0 (SPSS Inc.).

La redacción, tablas, gestor bibliográfico (siguiendo normas Vancouver) y el formato de la tesis se han realizado con el programa Word de Microsoft Office 2010.



## **CAPÍTULO 5:**

### **Resultados.**

---



## Capítulo 5: Resultados.

Se estudió una muestra de 84 pacientes con Esclerosis Múltiple.

### 5.1 Análisis descriptivo de la muestra de estudio.

#### 5.1.1 Variables Sociodemográficas.

De los 84 sujetos estudiados 49 (58 %) fueron mujeres y 35 (42 %) hombres, la edad media de los pacientes en el momento del estudio fue 40.18 años ( $\pm 11.40$  DS) con un mínimo de 18 y un máximo de 67. Respecto a la situación laboral 57 (67.9%) permanecían activos de forma habitual y completa (activos), mientras que 27 (32.1%) tenían algún tipo de discapacidad concedida (no activos). En cuanto al nivel de estudios 30 (35.7%) pacientes tenían una formación básica, 34 (40.5%) estudios medios y 20 (23.8%) habían cursado estudios superiores.

Variables Sociodemográficas		
Sexo	H-M	35-49/42%-58%
Edad	Media $\pm$ DS	40.18 $\pm$ 11.40
Situación laboral (n de pacientes)		57/27
(Activo/no activo)		
Nivel de estudios (n de pacientes)		30/34/20
(Básicos/Medios/Superiores)		

Tabla 3. Descripción de las variables sociodemográficas de la muestra.

#### 5.1.2 Variables Clínicas de la EM.

A continuación se detallan los datos relacionados con la EM. La edad media de inicio de la enfermedad fue 29,0 años ( $\pm 9,7$  DS), con un mínimo de 15 y un máximo de 59, el tiempo de evolución de la EM desde su inicio hasta la realización del estudio fue de 11,2 años ( $\pm 7,4$  DS). La edad media en la que los pacientes obtuvieron el diagnóstico fue de 31,2 años ( $\pm 9,6$  DS), aproximadamente dos años después del inicio de los síntomas. 78 de los pacientes (92,9%) tenían diagnóstico de EM y 6 (7,1%) tenían diagnóstico de CIS. La forma clínica en el momento del estudio se especifica en la

siguiente tabla, se agruparon las formas progresivas ya que en el estudio solo se recogió una forma EMPP.

	n	%
RR	64	76.2
CIS	6	7.1
PP	1	1.2
SP	13	15.4
Total	84	100

Tabla 4. Descripción de la forma clínica de los pacientes.

En cuanto a la EDSS, el valor medio es de 2.19 ( $\pm 1.82$  DS), con una mediana de 1.50, un mínimo de 0 y un máximo de 8. La edad media de inicio de la forma EMSP en los casos pertinentes (13 sujetos) fue de 46,6 años ( $\pm 9,9$  DS). El síntoma de inicio que experimentaron los pacientes fue sensitivo en 23 (27.38%), cerebeloso-TE en 8 (9.52%), motor en 17 (20.24%), NO en 25 (29.76%), medular en 4 (4.76%), multifocal en 7 (8.33%), se pormenoriza en la siguiente tabla.

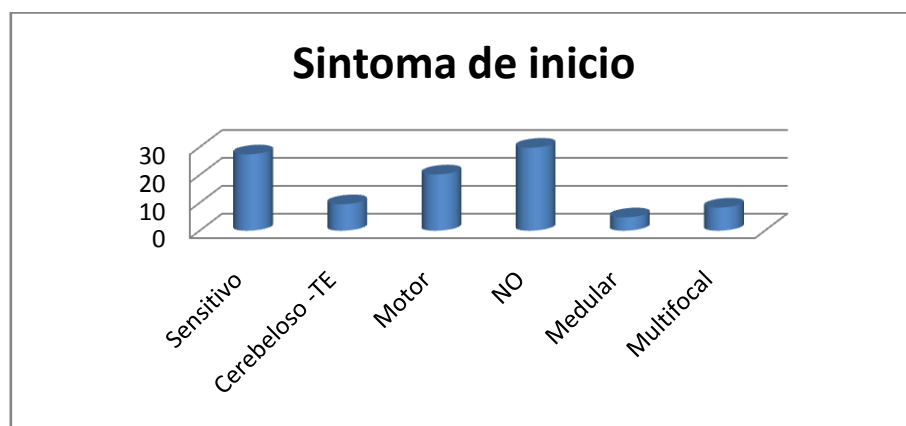


Tabla 5. Síntoma de inicio (% de pacientes).

En relación al número de brotes previos al inicio de tratamiento con FME, se obtuvo una media de 3,5 ( $\pm 2,3$  DS). Después del inicio de tratamiento con FME una media de 0,9 brotes ( $\pm 1,4$  DS).

En la siguiente apartado se detalla los tratamientos con FME que estaban tomando los pacientes y también se muestran los pacientes que no estaban recibiendo ningún tratamiento activo, concretamente 18 (21.4%) pacientes sin tratamiento, con Betaferón 16 (19%), con Avonex 6 (7.1%), con Rebif 44 21 (25%), con Copaxone 8 (9.5%), con AZT 8 (9.5%), combinación de ITF  $\beta$  y AZT 6 (8.4%).

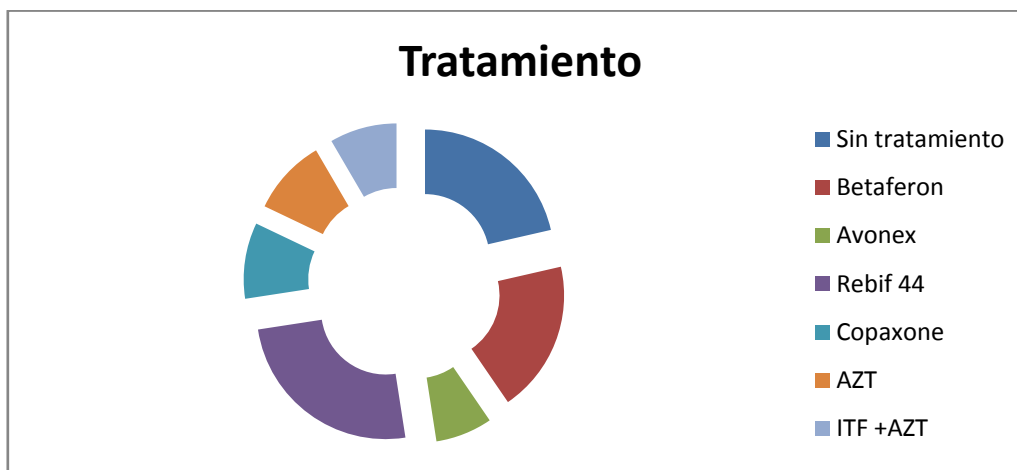


Tabla 6. Tratamientos de los pacientes (%).

### 5.1.3 Depresión y Fatiga.

En relación a los resultados respecto al test de depresión de Hamilton, 31 pacientes (36.9%) obtuvieron una puntuación que correspondía a No depresión; 53 pacientes (63.1%) mostraron depresión en algún grado [menor 18 (21.43%), mayor leve 15 (17.86%) y mayor moderada 20 (23.81%)], no hubo ningún caso de depresión mayor grave.

Acerca de los resultados en cuanto a fatiga, aplicando el cuestionario FSS 36 pacientes (42.9%) presentaban fatiga y 48 (57.1%) no la presentaban. En la Escala Visual Analógica se obtuvo una media de 4,27 ( $\pm 2,3$  DS) con un mínimo de 0 y un máximo de 10.

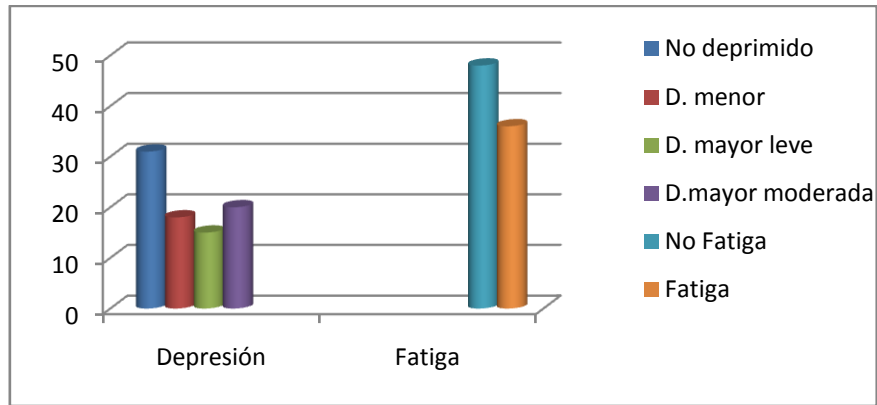


Tabla 7. N de pacientes con síntomas asociados.

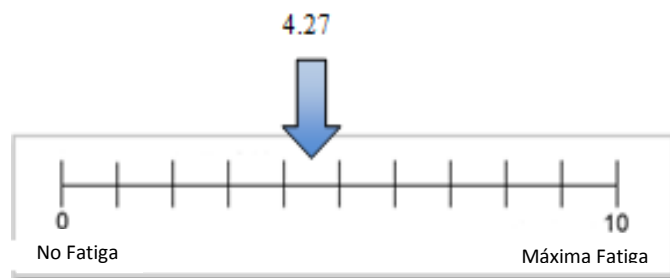


Tabla 8. Escala Visual Analógica: Nivel de fatiga: Media 4.27.

### 5.1.4 Resultados de la exploración neuropsicológica.

A continuación se presenta una tabla con los resultados de las puntuaciones directas de los test. En el caso del MSCF se expone la Z total.

El 9-HPT se expresa usando la media de los 4 ensayos. El TWT se expresa usando la media de los 2 ensayos (ambos se muestran en segundos).

Test	n	Mínimo	Máximo	Media	DS	IC media
SRT LTS	84	0	72	42.65	14.02	39.6-45.7
SRT CLTR	84	0	72	28.48	17.12	24.8-32.2
SPART	84	6	27	15.99	4.97	14.9-17.1
SDMT	84	0	61	26.66	15.04	23.7-30.2
PASAT	84	7	60	37.99	13.6	34.9-40.8
9- HPT	84	17.0	71.3	28.13	9.59	26.0-30.2
TWT	78	3.6	46.2	7.76	6.41	6.3-9.2
SRT D	84	1	12	7.89	2.57	7.3-8.5
SPART D	84	1	10	5.27	2.12	4.8-5.7
WLG	84	13	37	22.33	6.60	20.9-23.7
FST	84	3	58	30.05	11.45	27.6-32.5
MSCF z total	84	-5.9114	4.9861	-0.45	1.52	18.5-20.9

Tabla 9. Resultados de los valores directos de los test.

Si clasificamos los test como resultado normal o patológico (por debajo de 2 DS respecto a la población de referencia de Sepulcre para la BRB-N) (126), cuando un test tiene varios ítems, basta con tener uno alterado para darlo como patológico (por ejemplo en el SRT, cualquiera de sus tres scores LTS, CLTR o Delayed). Encontramos que el SRT LTS es patológico en 22 pacientes (26.19%), el SRT CLTR en 27 pacientes (32.14%), el SPART en 22 pacientes (26.19%), el SDMT en 57 pacientes (67.86%), este es el test con el mayor porcentaje de patológicos, el PASAT en 30 pacientes (35.71%), el SRT D en 23 pacientes (27.38%), el SPART D en 20 pacientes (23.81%), el WLG en 35 (41.67%), el FST en 45 (53.57%). Por lo tanto el test más alterado fue el SDMT, seguido del FST y del WLG, los que menos fueron el SRT LTS, SPART y SPART-D.

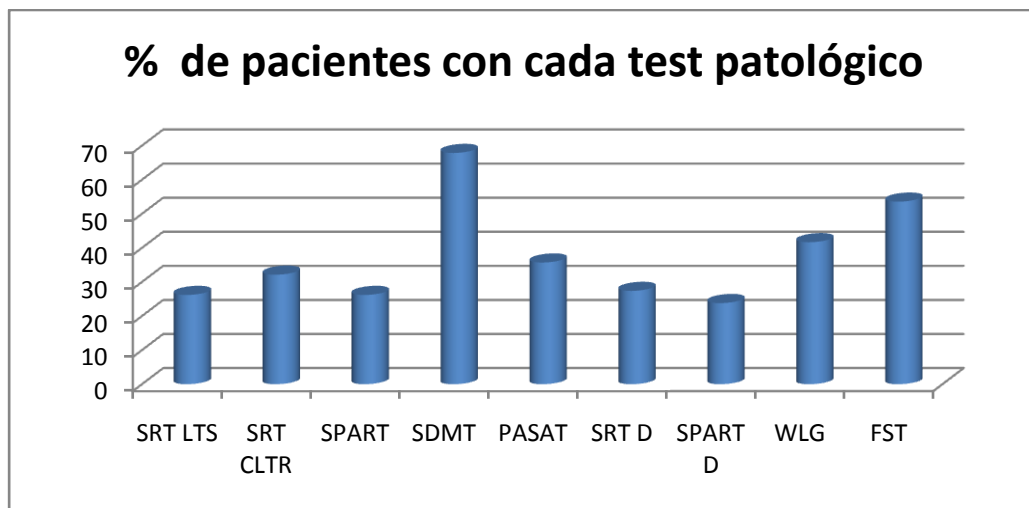


Tabla 10. Proporción en % de pacientes con cada test patológico.

Tomando en cuenta nuestro criterio se clasificaron a los pacientes como DC los que presentaban dos o más test (contando los cinco de la BRB-N más el FST) patológicos (por debajo de 2 DS) respecto a los valores de referencia, resultaron 27 pacientes (32.14%) como no deteriorados y 57 (67.86%) como deteriorados.

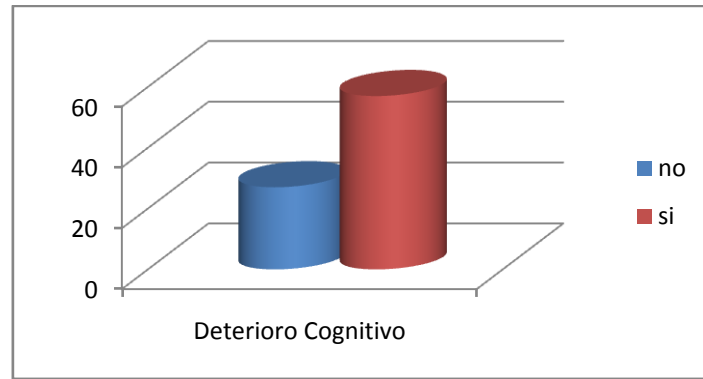


Tabla 11. N de pacientes sin DC y con DC.

Para analizar el grado de afectación cognitiva se agruparon a los pacientes según número de test patológicos (tomando los 5 de la BRB-N más el FST). 27 sujetos (32.14%) 0-1 test patológicos, clasificados como no DC, 31 participantes (36.90 %) 2-3 test patológicos, 26 pacientes (30.95%) 4-6 test patológicos.

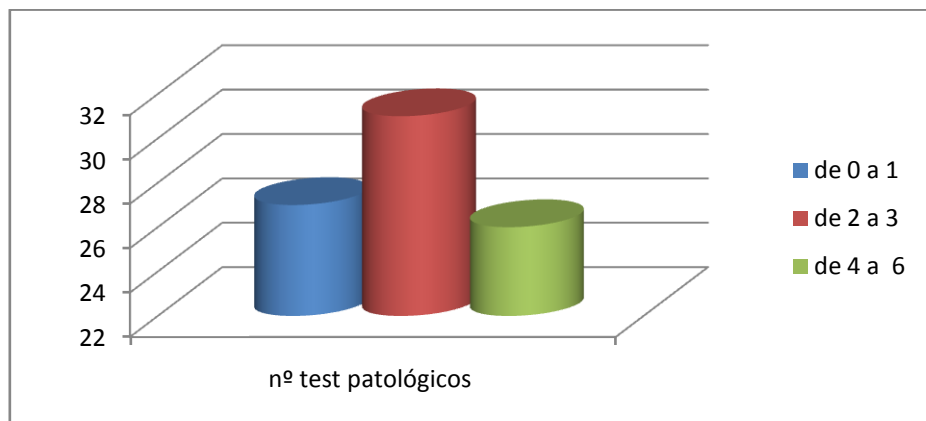


Tabla 12. Número de test afectados expresado en número de pacientes.

Agrupando los resultados por grupos de edad, en todos los test hay mejores puntuaciones en los más jóvenes, exceptuando en el WLG que los mejores resultados están en el grupo de 30-39 años.

Agrupando los resultados de los test por nivel de estudios, los mejores scores en todos ellos los dan los de nivel de estudios superior.



## 5.1.5 Determinaciones sanguíneas.

Respecto a los niveles de las determinaciones analíticas: los niveles de Hc se encontraban en el rango entre 2,5  $\mu\text{mol/L}$  y 28,7  $\mu\text{mol/L}$ , con una media de 12,4 ( $\pm 4,4$  DS), 31 pacientes (36,9%) presentaban hiperhomocisteinemia. Los niveles de ácido fólico se encontraron entre 1,3 nanogr/ml. y 21,0 nanogr/ml. con una media de 6,0 ( $\pm 4,5$  DS), 10 pacientes (11,9%) presentaban niveles bajos de ácido fólico. Los niveles de vitamina B12 estaban entre 111 picogr/ml y 956 picogr/ml, con una media de 390,6 ( $\pm 170,7$  DS), 3 de los pacientes (3,6%) presentaban niveles bajos de vitamina B12. Por último los niveles de TSH encontrados fueron de 0,1 microU /ml. y 8,9 microU /ml., con una media de 1,9 ( $\pm 1,4$  DS), 6 de los pacientes (7,1%) presentaban niveles anormales.

Determinación	n	media	DS	mediana	mínimo	máximo
TSH	84	1.91	1.42	1.75	0.1	8.9
Vitamina B12	84	390.64	170.73	357.50	111	956
Ácido Fólico	84	5.99	4.55	4.65	1.3	21.0
<b>Homocisteína</b>	<b>84</b>	<b>12.46</b>	<b>4.46</b>	<b>11.80</b>	<b>2.5</b>	<b>28.7</b>

Tabla 13. Niveles de las determinaciones sanguíneas. TSH en microU/ml, Vitamina B12 en picogr/ml, Ácido fólico en nanogr/ml, Hc en  $\mu\text{mol/L}$ .

Finalizando 4 pacientes (4,8%) estaban tomando suplemento oral de ácido fólico y 7 pacientes (8,3%) suplemento oral de vitamina B12.

## 5.1.6 Factores de Riesgo Vascular.

En cuanto a la presencia en la muestra de FRV, 28 pacientes (33,3%) eran fumadores, 5 pacientes (6%) sufrían Hipertensión Arterial y 17 (20,2%) padecían Dislipemia. No se encontró ningún paciente con Diabetes Mellitus.

	n	%
HTA	5	5.95
TABAQUISMO	28	33.33
DL	17	20.24
DM	0	0
Total	50	100

Tabla 14. Presencia de FRV.

## 5.2 Análisis inferencial de la muestra de estudio.

Para analizar la normalidad de distribución de las variables cuantitativas se utilizaron los test estadísticos de Kolmogorov - Smirnov y Asimetría y curtosis. En la siguiente tabla se muestra el resultado de dicho análisis y se marca con asterisco las variables no normales.

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Asimetría y curtosis	
	Estadístico	gl	Sig.	Asimetría	Curtosis
Edad Actual	,101	84	,032	0,499	-0,388
Edad Inicio Enfermedad*	,120	84	,005	1,014	1,031
Tiempo de evolución*	,113	84	,010	1,146	2,031
Edad Diagnostico	,097	84	,051	0,960	0,957
Edad inicio si SP	,125	13	,200(*)	-0,319	-0,569
Nº de brotes antes tto. Inmunomodulador*	,199	84	,000	1,834	4,985
Nº de brotes con tto. Inmunomodulador*	,330	84	,000	2,680	9,195
EVA	,122	84	,004	-0,027	-0,688
EDSS*	,183	84	,000	1,225	1,222
SRT LTS	,066	84	,200(*)	-0,444	0,277
SRT CLTR	,055	84	,200(*)	0,322	-0,312
SPART	,091	84	,085	0,167	-0,540
SDMT	,060	84	,200(*)	0,157	-0,620
PASAT	,095	84	,057	-0,192	-0,858
Test 9 HPT*	,149	84	,000	2,216	6,290
TWT*	,282	78	,000	4,105	19,655
SRT D	,119	84	,005	-0,187	-0,696
SPART D	,147	84	,000	0,349	-0,230
WLG	,161	84	,000	0,306	-0,992
FST*	,049	84	,200	-0,100	-0,274
Niveles de TSH*	,158	84	,000	2,166	7,639
Niveles de B12*	,125	84	,003	1,325	2,276
Niveles ácido fólico*	,168	84	,000	1,880	3,306
Niveles de Homocisteína*	,105	84	,023	1,050	2,170
MSCF Z score*	,214	84	,000	-1,447	6,192
Número de test patológicos	,155	84	,000	0,426	-0,835

\* Variables con distribución no normal.

Tabla 15. Análisis de normalidad.

### 5.2.1 Análisis de variables de la muestra según Deterioro Cognitivo.

En este apartado se analizaron las distintas variables en pacientes con y sin DC.

#### 5.2.1.1 Relación de DC con variables sociodemográficas.

Al estudiar el DC según las variables sociodemográficas no se observaron diferencias estadísticamente significativas con el sexo y la situación laboral, en cambio sí se demostró que los pacientes con DC tenían una media de edad más alta que los no deteriorados y un nivel de estudios menor.

		NO DC	DC	Significación Estadística
Variable		P y diferencias de medias con su IC		
Edad *		34,26±9,06	42,98±11,38	0,01(8,723 IC 95% 3,749/13,697)
Sexo #	Hombre	11 (31,43)	24 (68,57)	0,906
	Mujer	16 (32,65)	33 (67,35)	
Situación Laboral #	No Activo	6 (22,22)	21 (77,78 )	0,180
	Activo	21 (36,84)	36 (63,16 )	
Nivel de Estudios #	Básicos	3 (10,00)	27 (90,00 )	0,005
	Medios	15 (44,12 )	19 (55,88 )	
	Superiores	9 (45,00)	11 (55,00)	

\* M±DS # N (%)

Tabla 16. Relación entre DC y variables sociodemográficas de la muestra.

#### 5.2.1.2 Relación de DC con variables clínicas de la EM.

Al analizar el DC según las variables clínicas de la EM se han encontrado diferencias significativas entre la edad de inicio de la enfermedad (más alta) en los pacientes con DC, también se ha encontrado mayor proporción de pacientes deteriorados en el grupo de PP-SP, así mismo se muestra que hay mayor proporción de pacientes no tratados con FME en el grupo de DC, por ultimo también se demuestra que pacientes con DC tienen mayor tiempo de evolución de la enfermedad y una EDSS más alta.

Por el contrario no se han encontrado diferencias según diagnóstico de EM o CIS, según el síntoma de inicio de la EM ni con el número de brotes.

Variable		NO DC	DC	Significación Estadística P y diferencias de medias con su IC
<b>Edad de Inicio *</b>		26,70 ±5,76	30,35 /± 10,78	0,047 (3,647 IC 95% 0,049-7,245)
<b>Forma Clínica #</b>	<b>CIS-RR</b>	26 (37,14)	44 (62,86)	0,031 (RR 0,677 IC 95% 0,537-0,853)
	<b>PP-SP</b>	1 (7,14)	13 (92,86)	
<b>Síntoma de Inicio #</b>	<b>Sensitivo</b>	9 (39,13)	14 (60,87)	-
	<b>Cerebeloso-TE</b>	4 (50,00)	4 (50,00)	
	<b>Motor</b>	4 (25,53)	13 (76,47)	
	<b>NO</b>	9 (36,00)	16 (64,00)	
	<b>Medular</b>	1 (25,00)	3 (75,00)	
	<b>Multifocal</b>	0 (0,00)	7 (100,00)	
<b>Diagnostico #</b>	<b>EM</b>	23 (29,49)	55 (70,51)	0,081
	<b>CIS</b>	4 (66,67)	2 (33,33)	
<b>Tratamiento #</b>	<b>No</b>	2 (10,53 )	17 (89,47 )	0,022(RR 1,45 IC 95% 1,136/1,860)
	<b>Si</b>	25 (38,46 )	40 (61,54 )	
<b>Tiempo de Evolución •</b>		8,00 (11,00)	12,00 (-17,00)	0,008
<b>Nº de brotes antes tto. •</b>		2,00 (2,00)	3,00 (-3,00)	0,117
<b>Nº de brotes con tto. •</b>		0,00 (1,00)	0,00 (0,00)	0,826
<b>EDSS •</b>		1,00 (1,50)	2,00 (-2,00)	0,005

\* Media ±DS # N (%) • Mediana (RIC)

Tabla 17. Relación de DC con variables clínicas asociadas a la enfermedad.

### 5.2.1.3 Relación de DC con los resultados de la exploración neuropsicológica (puntuaciones directas de los test).

Estudiando los valores de los resultados de los test se ve que los pacientes con DC obtienen en todos los test de la BRB-N y en el FST peores scores que los pacientes no deteriorados de forma estadísticamente significativa.

Test *	NO DC	DC	Significación estadística
SRT LTS	52,11 ± 10,34	38,18 13,34	<0,001(-13,936 IC 95% -19,732--8,139)
SRT CLTR	42,19 ± 13,57	21,98 14,67	<0,001(-20,223 IC 95% -26,863--13,542)
SPART	18,89 ± 4,79	14,61 4,47	<0,001(-4,725 IC 95% -6,401--2,149)
SDMT	40,07 ± 9,74	20,79 13,02	<0,001(-19,285 IC 95% -24,898--13,671)
PASAT	46,96 ± 10,15	33,54 12,86	<0,001(-13,419 IC 95% -19,029--7,809)
SRT D	9,59 ± 1,76	7,09 2,52	<0,001(-2,505 IC 95% -3,453--1,557)
SPART D	6,41 ± 2,14	4,74 1,91	0,001(-1,671 IC 95% -2,594--0,747)
WLG	26,30 ± 5,70	20,46 6,18	<0,001(-5,840 IC 95% -8,645--3,036)
FST	38,32 ± 7,27	26,18 11,05	<0,001(-12,047 IC 95% -16,669--7,395)

\* Media ±DS

Tabla 18. Relación de DC con los resultados de la puntuación directa de los test de la BRB-N y FST.

Lo mismo ocurre con los componentes del MSCF (los resultados del PASAT se muestran en la tabla previa)

Test •	NO DC	DC	Significación estadística
Test 9 HPT	22,10 (5,20)	28,10 (-32,10)	<0,001 <sup>#</sup>
TWT	4,90 (1,70)	6,70 (-7,90)	<0,001 <sup>#</sup>
MSCF Z score	0,29 (0,51)	-0,56 (1,68)	<0,001 <sup>#</sup>

• Mediana (RIC)

Tabla 19. Relación de DC con los resultados de la puntuación directa de los test de la MSCF.

#### 5.2.1.4 Relación de DC con los resultados de la exploración neuropsicológica (tomando cada test como normales o patológicos).

Se han hallado diferencias estadísticamente significativas en todos los test, los pacientes con DC presentar mayor proporción de test patológicos. El test que más fallaron los pacientes con DC fue el SDMT, seguido del FST y del WLG. El test que menos fallaron fue el SPART D. El 100 % de los pacientes con DC obtuvieron un resultado anormal en el SRT CLTR.

		NO DC	DC	Significación Estadística
Test #		P y diferencias de medias con su IC		
SRT LTS	Normal	25 (40,32)	37 (59,68)	0,007 (RR 0,656 IC 95% 0,515-0,837)
	Patológico	2 (9,09)	20 (90,91)	
SRT CLTR	Normal	27 (47,37)	30 (52,63)	<0,001 (RR 0,526 IC 95% 0,411-0,673)
	Patológico	0 (0,00)	27 (100,00)	
SPART	Normal	24 (38,71)	38 (61,29)	0,031 (RR 0,710 IC 95% 0,548-0,919)
	Patológico	3 (13,64)	19 (86,36)	
SDMT	Normal	19 (70,37)	8 (29,63)	<0,001 (RR 0,345 IC 95% 0,191-0,622)
	Patológico	8 (14,04)	49 (85,96)	
PASAT	Normal	26 (48,15)	28 (51,85)	<0,001 (RR 0,536 IC 95% 0,411-0,699)
	Patológico	1 (3,33)	29 (96,67)	
SRT D	Normal	26 (42,62)	35 (57,38)	0,001 (RR 0,600 IC 95% 0,475-0,757)
	Patológico	1 (4,35)	22 (95,65)	
SPART D	Normal	25 (39,06)	39 (60,94)	0,015 (RR 0,677 IC 95% 0,530-0,865)
	Patológico	2 (10,00)	18 (90,00)	
WLG	Normal	24 (48,98)	25 (51,02)	<0,001 (RR 0,586 IC 95% 0,417-0,748)
	Patológico	3 (8,57)	32 (91,43)	
FST	Normal	21 (53,85)	18 (46,15)	<0,001 (RR 0,533 IC 95% 0,372-0,762)
	Patológico	6 (13,33)	39 (86,67)	

# N (%) Tabla 20. Relación de DC con test normales y patológicos (BRB-N y FST).

#### 5.2.1.5 Relación de DC con las determinaciones sanguíneas.

No se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sin y con DC en cuanto a ninguna determinación de laboratorio, incluida la Hc (objetivo principal de este estudio).

Determinación •	NO DC	DC	Significación estadística
Niveles de TSH	2,10 (1,90)	1,70 (-1,80)	0,399
Niveles de B12	357,00 (200,00)	371,00 (-424,00)	0,506
Niveles ácido fólico	4,10 (3,20)	5,10 (-5,80)	0,135
Niveles de Homocisteína	12,30 (6,90)	11,20 (-10,70)	0,290

#### • Mediana (RIC)

Tabla 21. Relación de DC con las determinaciones sanguíneas.

#### 5.2.1.6 Relación de DC con Depresión y Fatiga.

No se han obtenido diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sin y con DC en relación con fatiga (con o sin fatiga) ni con los valores de la EVA. Tampoco se han hallado diferencias entre DC y depresión ni en forma detallada ni agrupada (con /sin depresión), en este último caso está muy cerca de la significación (la mayoría de los pacientes con DC tienen depresión).

Variable		NO DC	DC	Significación Estadística P y diferencias de medias con su IC
EVA *		3,85 ± 2,11	4,47 ± 2,44	0,258
Fatiga #	No	18 (37,50)	30 (62,50)	0,225
	Si	9 (25,00)	27 (75,00)	
Depresión #	No	14 (45,16)	17 (54,84)	0,201
	D. Menor	3 (16,67)	15 (83,33)	
	D. Mayor Leve	4 (26,67)	11 (73,33)	
	D. Mayor Moderada	6 (30,00)	14 (70,00)	
Depresión #	No	14(45,2)	17 (54)	0.051
	Si	13 (24,5)	40(75,5)	

\* Media ±DS # N (%)

Tabla 22. Relación de DC con depresión y fatiga.

### 5.2.1.7 Relación de DC con los FRV.

Al analizar el DC según los FRV, se obtiene que la mayoría de los pacientes no deteriorados son fumadores. No se han encontrado diferencias en relación a HTA ni DL.

		NO DC	DC	Significación Estadística
FRV #		P y diferencias de medias con su IC		
Fumador	No	31 (55,36)	25 (44,64)	0,038 (RR 0,705 IC 95% 0,520-0,955)
	Si	22 (78,57)	6 (21,43)	
HTA	No	51 (64,56)	28 (35,44)	0,353
	SI	2 (40,00)	3 (60,00)	
DL	No	42 (62,69)	25 (37,31)	0,878
	Si	11 (64,71)	6 (35,29)	

# N (%)

Tabla 23. Relación de DC con los FRV.

### 5.2.2 Análisis de variables de la muestra según Hc.

En este apartado se analizaron las distintas variables recogidas en relación con los niveles de Hc y agrupando los valores en Hc normal y patológica.

#### 5.2.2.1 Relación de Hc con variables sociodemográficas.

Analizando los valores de Hc (tomando los valores directos o clasificándola como normal y patológica) según el sexo, se evidencian diferencias estadísticamente significativas, en ambas variantes, mayores niveles de Hc en hombres y mayor % de valores patológicos en hombres.

		Hombre	Mujer	Significación estadística
Nivel de Hc	n	35	49	0.005
	mediana	13.1	10.7	
	RIC	6.8	4.3	
Hc Normal	n (%)	17(48.57)	36(73.47)	0.020 (RR 1.938 IC 95% 1.100-3.415)
Hc patológica		18(51.43)	13(26.53)	

Tabla 24. Diferencias de Hc según el sexo.

Por el contrario al estudiar la edad, el nivel de estudios y la situación laboral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

#### 5.2.2.2 Relación de Hc con variables clínicas de la EM.

Estudiando los valores de Hc (tomando los valores directos o clasificándola como normal o patológica) según las variables de la enfermedad: edad de inicio, síntoma de inicio, diagnóstico, forma clínica, tomar o no tratamiento con FME, tiempo de evolución y EDSS no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

#### 5.2.2.3 Relación de Hc con los resultados de la exploración neuropsicológica.

Tomando las puntuaciones directas de los test, no se han encontrado diferencias significativas con los valores de ninguno de ellos y los valores de Hc (ni con nivel de Hc ni con Hc normal o patológica).



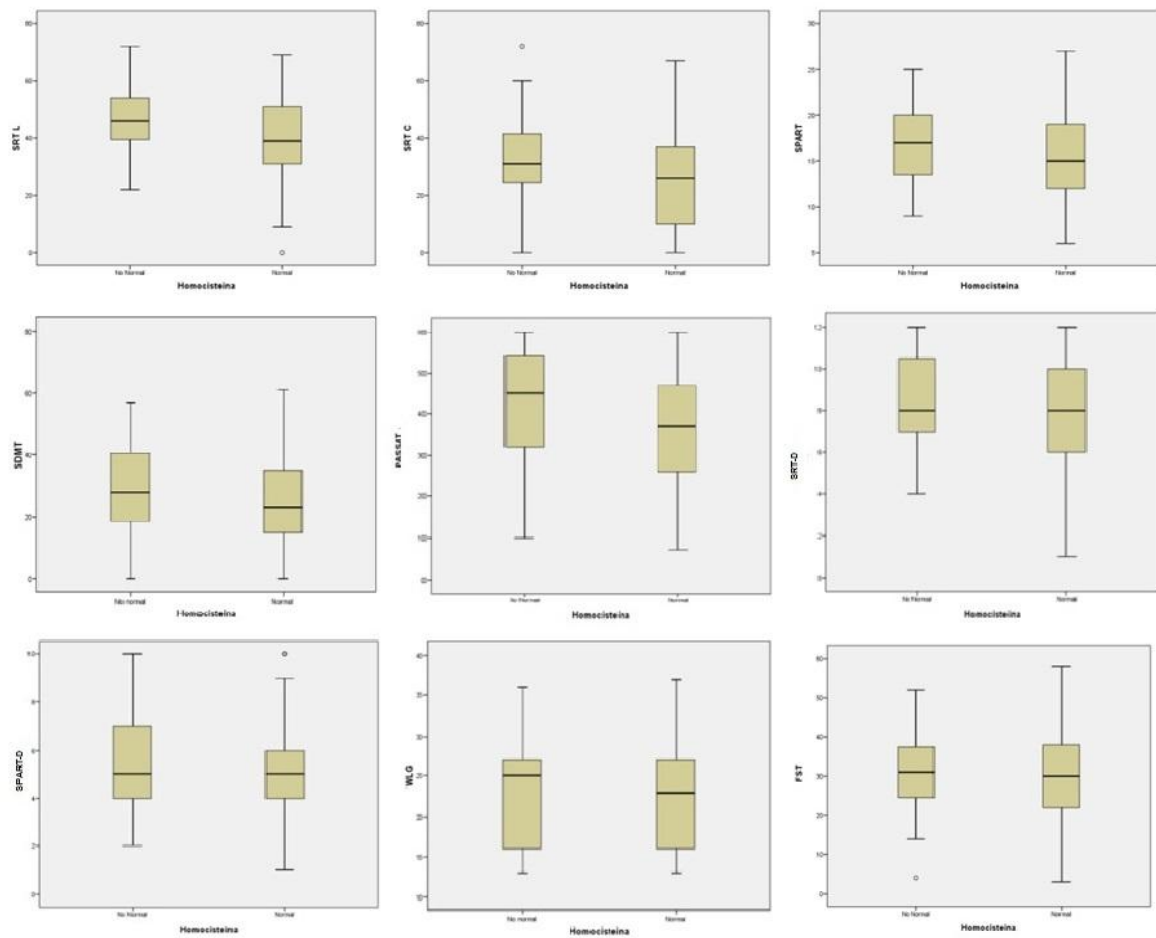


Fig. 20 Gráficos de cajas relacionando Hc y resultados de los test.

#### 5.2.2.4 Relación de Hc con DC.

Este punto es el objetivo principal del estudio. No se han encontrado diferencias significativas en relación a Hc y DC, en ningún aspecto, ni como valores cuantitativos, ni agrupando en Hc normal o patológica. Tampoco se ha encontrado relación agrupando a los pacientes en no DC 0-1 test patológicos y DC 2-3 test patológicos, DC 3-6 test patológicos.

#### 5.2.2.5 Relación de Hc con Depresión y Fatiga.

No se han encontrado diferencias significativas en relación a Hc y fatiga ni entre Hc y diferentes grados de depresión o no depresión, en ningún aspecto, ni como valores cuantitativos, ni agrupando en Hc normal o patológica, tampoco se ha encontrado relación agrupando como depresión o no depresión.

#### 5.2.2.6 Relación de Hc con las demás determinaciones sanguíneas.

No se han encontrados diferencias estadísticamente significativas en el análisis de la Hc con respecto a vitamina B12 y ácido fólico.

NIVELES DE Hc			
		Mediana (RIC)	Significación estadística (p)
Vitamina B12	Normal	11,7 (5,20)	0.507
	Patológica	12,00 (5,30)	
Ácido fólico	Normal	11,30 (4,40)	0.062
	Patológica	13,60 (6,50)	

Tabla 25. Relación entre niveles de Hc y vitamina B12 y ácido fólico.

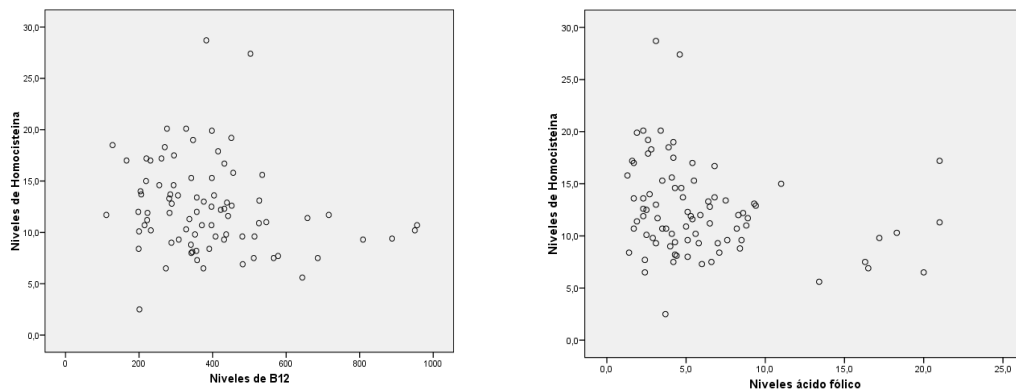


Fig.21 Gráficos de dispersión de niveles de Hc y Vitamina B12 y ácido fólico.

### 5.2.2.7 Relación de Hc con los FRV.

Examinando los valores de Hc (tomando los valores directos o clasificándola como normal o patológica) según los FRV, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación a HTA y DL.

Sí que se ha visto relación entre ser no fumador y niveles patológicos de Hc. Este hallazgo no se ratifica al tomar los valores cuantitativos de la determinación de Hc.

	Hc normal	Hc patológica	Significación estadística
	N (%)	N (%)	
No fumador	31 (55,36)	25 (44,64)	0.038 (RR 0.705 IC 95% 0.520-0.955)
Fumador	22 (78,57%)	6 (21.43%)	

Tabla. Relación entre hábito tabáquico y Hc.

### 5.2.3 Análisis de variables de la muestra según la forma clínica de la EM.

#### 5.2.3.1 Análisis de variables de especial relevancia y la forma clínica de los pacientes.

En nuestros datos existen diferencias significativas en el EDSS según la forma clínica. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son RR y CIS con PP-SP. Los pacientes PP-SP presentan valores más altos en EDSS que los otros dos grupos.

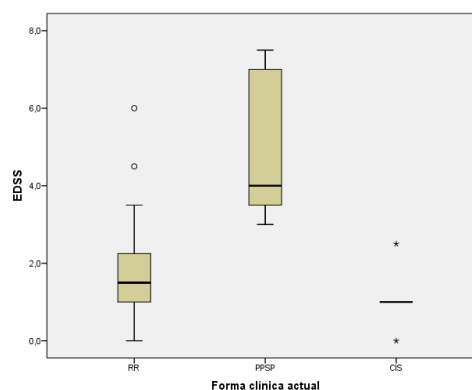


Fig. 22 Relación ente EDSS y forma clínica de la EM.

También hemos observado que, existe asociación, entre la situación laboral y la forma clínica. Las personas activas se asocian principalmente con el grupo RR-CIS y los pacientes no activos con el grupo PP-SP.

Por otra parte, también se ha encontrado relación entre el nivel de estudios y la forma clínica, las personas de nivel de estudios básicos se asocian con las formas PP-SP y las personas con nivel de estudios superiores se asocian principalmente con el grupo RR-CIS.

#### 5.2.3.2 Análisis de los resultados de la puntuación directa de los test según diagnóstico de EM o CIS.

Observando los datos, los pacientes con CIS hacen significativamente mejor el test SRT D. En el resto las diferencias no llegan a ser significativas, pero en todos los casos los pacientes con CIS presentan mejores resultados que los pacientes con EM.

TEST	CIS	EM	Significación estadística
SRT LTS	50,67±13,97	42,04±13,93	0,147
SRT CLTR	38,83±16,87	27,68±16,98	0,147
SPART	17,83±6,15	15,85±4,89	0,148
SDMT	23±10,91	31,50±15,59	0,131
PASAT	41,33±17,72	37,59±13,29	0,518
SRT D	10,33±1,03	7,71±2,56	0,010
SPART D	6,50±2,88	5,18±2,05	0,143
WLG	20,33±3,44	19,63±5,67	0,765
FST	36,50±6,57	29,55±11,62	0,153
M±DS			

Tabla 27. Análisis de los resultados de los test según diagnóstico de EM o CIS.

#### 5.2.3.3 Análisis de los resultados de la puntuación directa de los test y forma clínica de EM.

A continuación se expone los resultados de cada test y su relación con la forma clínica de la EM.

	SRT LTS		Comparaciones múltiples		
	Media ±DS	Significación ANOVA	RR	PP-SP	CIS
RR	45,53±13,57	0,044			
PP-SP	35,21±13,93		0,127		
CIS	50,67±13,97		0,674	0,069	
	SRT CLTR		Comparaciones múltiples		
	Mediana ±DS	Significación Kruskal-Wallis	RR	PP-SP	CIS
RR	28,50±16,29	0,006			
PP-SP	8,00±15,12		0,014		
CIS	34,00±16,87		0,830	0,023	
	SPART		Comparaciones múltiples		
	Media ±DS	Significación ANOVA	RR	PP-SP	CIS
RR	16,59±4,73	0,010			
PP-SP	12,43±4,24		0,012		
CIS	17,83±6,15		1,000	0,067	
	SDMT		Comparaciones múltiples		
	Mediana ±DS	Significación Kruskal-Wallis	RR	PP-SP	CIS
RR	39,00±14,98	0,001			
PP-SP	21,00±11,20		0,002		
CIS	41,50±10,91		0,850	0,007	
	PASAT		Comparaciones múltiples		
	Media ±DS	Significación ANOVA	RR	PP-SP	CIS
RR	37,45±13,49	0,798			
PP-SP	38,21±12,81				
CIS	41,33±17,72				
	9-HPT		Comparaciones múltiples		
	Mediana ±DS	Significación Kruskal-Wallis	RR	PP-SP	CIS
RR	24,40±5,74	0,000			
PP-SP	36,45±13,60		0,000		
CIS	20,95±3,69		0,505	0,000	
	TWT		Comparaciones múltiples		
	Mediana ±DS	Significación Kruskal-Wallis	RR	PP-SP	CIS
RR	5,85±4,62	0,000			
PP-SP	11,60±12,67		0,000		
CIS	5,15±1,10		0,523	0,001	
	SRT D		Comparaciones múltiples		
	Mediana ±DS	Significación Kruskal-Wallis	RR	PP-SP	CIS
RR	8,00±2,60	0,009			
PP-SP	6,00±2,23		0,277		
CIS	10,00±1,03		0,057	0,006	
	SPART D		Comparaciones múltiples		
	Media ±DS	Significación ANOVA	RR	PP-SP	CIS
RR	5,39±2,11	0,057			
PP-SP	4,21±1,48				
CIS	6,50±2,88				
	WLG		Comparaciones múltiples		
	Mediana ±DS	Significación Kruskal-Wallis	RR	PP-SP	CIS

RR	20,00±5,56	0,010		
PP-SP	14,50±4,76		0,008	
CIS	20,00±3,44		1,000	0,186
<b>FST</b>				
	<b>Media ±DS</b>	<b>Significación ANOVA</b>	<b>Comparaciones múltiples</b>	
			<b>RR</b>	<b>PP-SP</b>
RR	31,86±11,13	0,000		
PP-SP	19,00±7,23		0,000	
CIS	36,50±6,57		0,893	0,003

Tabla 28. Análisis de los resultados de la puntuación directa de los test y forma clínica de EM.

- SRT LTS: Existen diferencias significativas en el SRT LTS según la forma clínica. Al realizar las comparaciones múltiples no resulta significativa ninguna. Sin embargo se muestra que los pacientes con CIS son los que presentan valores más altos en el SRT LTS y los PP-SP los que presentan valores más bajos.

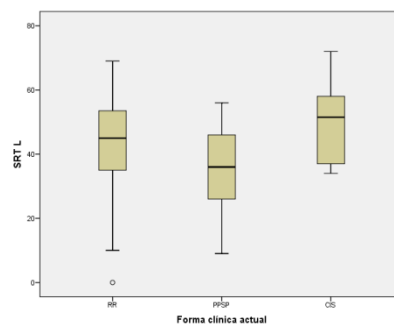


Fig. 23 Relación entre SRT LTS y la forma clínica de la EM.

- SRT CLTR: Existen diferencias significativas en el SRT CLTR según la forma clínica. Los pacientes PP-SP presentan valores más bajos que los otros dos grupos.

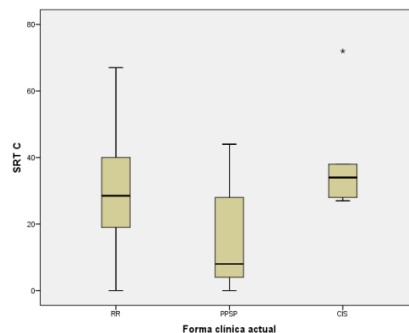


Fig. 24 Relación entre SRT CLTR y la forma clínica de la EM.

- SPART: Existen diferencias significativas en el SPART según la forma clínica. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son los sujetos RR con los PP-SP, con los CIS las diferencias no llegan a ser significativas por poco. Los pacientes PP-SP presentan valores más bajos que los otros dos grupos.

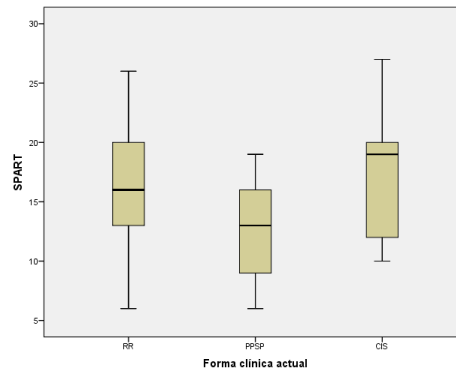


Fig. 25 Relación entre SPART y la forma clínica de la EM.

- SDMT: Existen diferencias significativas en el SDMT según la forma clínica actual. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son los pacientes RR y CIS con los PP-SP. Los sujetos con PP-SP presentan valores más bajos que los otros dos grupos.

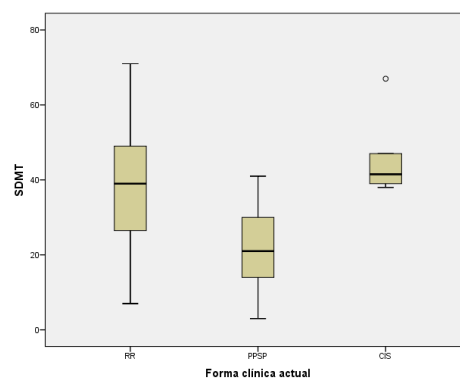


Fig. 26 Relación entre SDMT y la forma clínica de la EM.

- PASAT: No existen diferencias significativas en el PASAT según la forma clínica.

- 9-HPT: Existen diferencias significativas en el 9-HPT según la forma clínica. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son los pacientes con RR y CIS con los PP-SP. Los sujetos con PP-SP presentan valores más altos que los otros dos grupos.

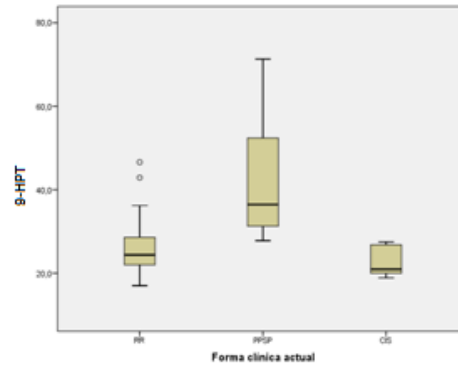


Fig. 27 Relación entre 9- HPT y la forma clínica de la EM.

- TWT: Existen diferencias significativas en el TWT según la forma clínica. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son los pacientes con RR y CIS con los PP-SP. Los sujetos con PP-SP presentan valores más altos que los otros dos grupos.

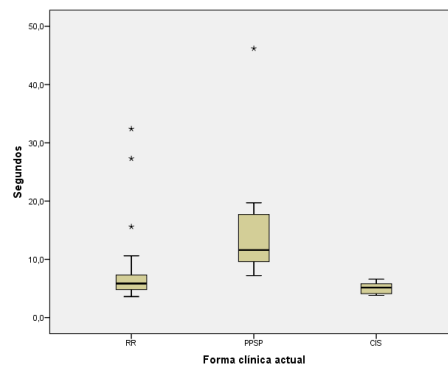


Fig. 28 Relación entre TWT y la forma clínica de la EM.

- SRT D: Existen diferencias significativas en el SRT D según la forma clínica. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son los pacientes con CIS con los pacientes con PP-SP. Con los pacientes RR las diferencias no llegan a ser significativas por poco. Los sujetos con CIS presentan valores más altos que los otros dos grupos.



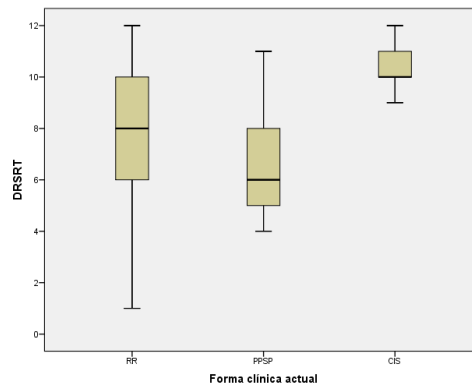


Fig. 29 Relación entre SRT D y la forma clínica de la EM.

- SPART D: No existen diferencias significativas en el SPART D según la forma clínica.
- WL G: Existen diferencias significativas en el WL G según la forma clínica. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son los pacientes con RR con los de PP-SP. Los sujetos con PP-SP presentan valores más bajos que los otros dos grupos.

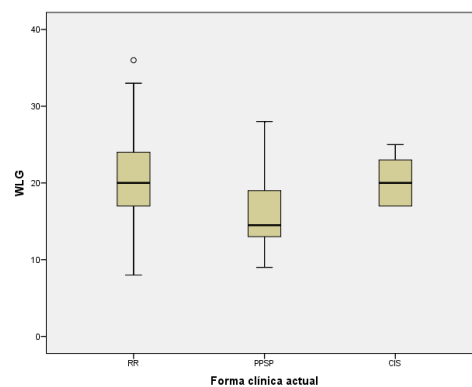


Fig. 30 Relación entre WL G y la forma clínica de la EM.

- FST: Existen diferencias significativas en el FST según la forma clínica. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son los pacientes con RR y CIS con los PP-SP. Los sujetos con PP-SP presentan valores más bajos que los otros dos grupos.

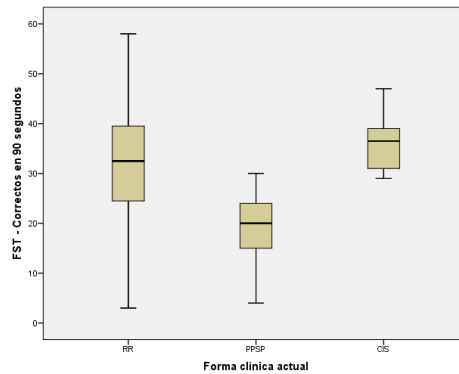


Fig.31 Relación entre FST y la forma clínica de la EM.

#### 5.2.4 Otros resultados de interés.

A continuación se resumen otros hallazgos de la investigación que pueden resultar valiosos.

##### 5.2.4.1 Análisis de los resultados de los test en puntuaciones directas y depresión.

A continuación se expone los resultados de cada test y su relación con la depresión.

	SRT LTS		Comparaciones múltiples			
	Media ±DS	Significación ANOVA	No D	Dm	DML	DMM
No D	48,16±13,41	0,036				
Dm	38,94±12,62		0,145			
DML	37,33±10,79		0,078	1,000		
DMM	41,45±16,13		0,527	1,000	1,000	
	SRT CLTR		Comparaciones múltiples			
	Media ±DS	Significación ANOVA	No D	Dm	DML	DMM
No D	34,97±17,59	0,046				
Dm	23,06±16,93		0,106			
DML	23,07±13,70		0,151	1,000		

DMM	27,35±16,61		0,680	1,000	1,000	
<b>SPART</b>						
	<b>Media ±DS</b>	<b>Significación ANOVA</b>	<b>No D</b>	<b>Dm</b>	<b>DML</b>	<b>DMM</b>
No D	17,90±4,94	0,009				
Dm	15,06±5,00		0,268			
DML	12,87±4,94		0,006	1,000		
DMM	16,20±3,82		1,000	1,000	0,249	
<b>SDMT</b>						
	<b>Media ±DS</b>	<b>Significación ANOVA</b>	<b>No D</b>	<b>Dm</b>	<b>DML</b>	<b>DMM</b>
No D	41,16±14,33	0,160				
Dm	36,22±19,30					
DML	32,13±14,40					
DMM	32,80±13,04					
<b>PASAT</b>						
	<b>Media ±DS</b>	<b>Significación ANOVA</b>	<b>No D</b>	<b>Dm</b>	<b>DML</b>	<b>DMM</b>
No D	39,55±14,44	0,691				
Dm	39,00±14,36					
DML	36,40±14,73					
DMM	35,30±10,69					
<b>9-HPT</b>						
	<b>Mediana ±DS</b>	<b>Significación Kruskal-Wallis</b>	<b>No D</b>	<b>Dm</b>	<b>DML</b>	<b>DMM</b>
No D	22,50±8,22	0,029				
Dm	30,65±6,88		0,055			
DML	27,50±8,65		0,336	1,000		
DMM	27,55±13,29		0,182	1,000	1,000	
<b>TWT</b>						
	<b>Mediana ±DS</b>	<b>Significación Kruskal-Wallis</b>	<b>No D</b>	<b>Dm</b>	<b>DML</b>	<b>DMM</b>
No D	5,30±2,51	0,047				
Dm	7,75±3,89		0,070			
DML	5,80±12,34		1,000	1,000		
DMM	6,55±6,50		0,234	1,000	0,249	
<b>SRT D</b>						
	<b>Mediana ±DS</b>	<b>Significación Kruskal-Wallis</b>	<b>No D</b>	<b>Dm</b>	<b>DML</b>	<b>DMM</b>
No D	9,00±2,32	0,201				
Dm	7,00±3,27					
DML	8,00±2,23					
DMM	7,00±2,35					
<b>SPART D</b>						
	<b>Media ±DS</b>	<b>Significación ANOVA</b>	<b>No D</b>	<b>Dm</b>	<b>DML</b>	<b>DMM</b>
No D	6,23±2,19	0,008				
Dm	4,72±1,87		0,081			
DML	4,20±2,04		0,012	1,000		
DMM	5,10±1,80		0,326	1,000	1,000	
<b>WLG</b>						
	<b>Media ±DS</b>	<b>Significación ANOVA</b>	<b>No D</b>	<b>Dm</b>	<b>DML</b>	<b>DMM</b>
No D	21,61±4,58	0,096				
Dm	18,28±6,39					
DML	18,20±4,74					
DMM	19,05±6,10					
<b>FST</b>						

	Media $\pm$ DS	Significación ANOVA	No D	Dm	DML	DMM
No D	34,52 $\pm$ 9,91	0,053				
Dm	27,39 $\pm$ 13,27					
DML	26,80 $\pm$ 12,11					
DMM	27,95 $\pm$ 9,97					

No D: No depresión Dm: depresión menor DML: depresión mayor leve DMM: depresión mayor moderada.

Tabla 29. Análisis de los resultados de los test en puntuaciones directas y depresión.

- SRT LTS: Existen diferencias significativas en el SRT LTS según la depresión. Al realizar las comparaciones múltiples no resulta significativa ninguna. El grupo de pacientes sin depresión es el que presenta valores más altos en el SRT LTS y el grupo de pacientes con depresión mayor leve es el que presenta valores más bajos.

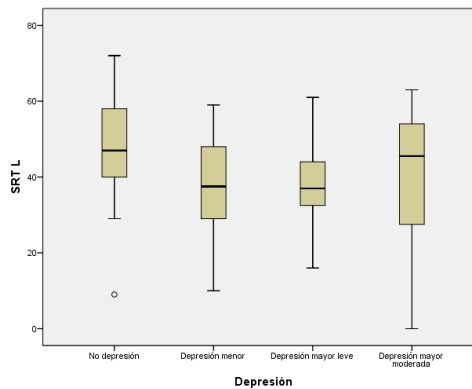


Fig. 32 Relación entre SRT LTS y depresión.

- SRT CLTR: Existen diferencias significativas en el SRT CLTR según la depresión. Al realizar las comparaciones múltiples no resulta significativa ninguna. El grupo de pacientes sin depresión es el que presenta valores más altos en el SRT CLTR y el grupo de pacientes con depresión menor es el que presenta valores más bajos.

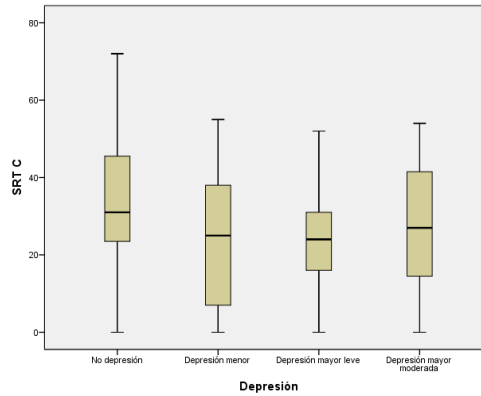


Fig. 33 Relación entre SRT CLTR y depresión.

- SPART: Existen diferencias significativas en el SPART según la depresión. Realizando el test de comparaciones múltiples se concluye que los grupos entre los que las diferencias son significativas, son: No depresión con el grupo depresión mayor leve. El grupo de pacientes con depresión mayor leve presenta valores más bajos y el grupo sin depresión es el que presenta valores más altos.

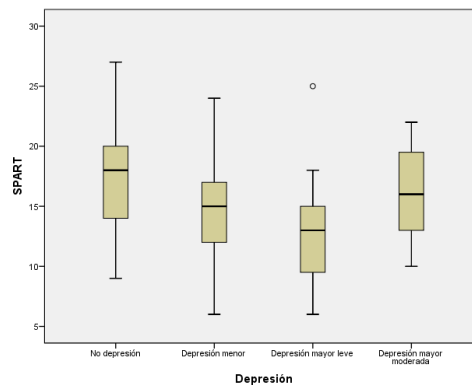


Fig. 34 Relación entre SPART y depresión.

- No existen diferencias significativas en el SDMT ni en el PASAT según la depresión.

- 9-HPT: Existen diferencias significativas en el 9-HPT según la depresión. Al realizar las comparaciones múltiples no resulta significativa ninguna. El grupo sin depresión es

el que presenta valores más bajos en el 9-HPT y el grupo de depresión menor es el que presenta valores más altos.

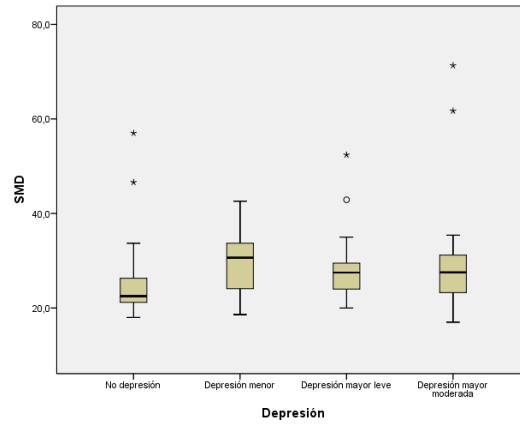


Fig. 35 Relación entre 9- HPT y depresión.

-TWT: Existen diferencias significativas en el TWT según la depresión. Al realizar las comparaciones múltiples no resulta significativa ninguna. El grupo sin depresión es el que presenta valores más bajos en el TWT y el grupo de depresión menor es el que presenta valores más altos.

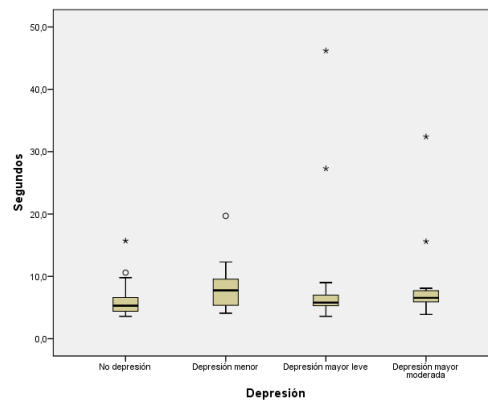


Fig. 36 Relación entre TWT y depresión.

- SRT D: No existen diferencias significativas en el SRT D según la depresión.

-SPART D: Existen diferencias significativas en el SPART D según la depresión. Realizando el test de comparaciones múltiples se concluye que los grupos entre los que las diferencias son significativas, son: No depresión con el grupo depresión mayor leve. El grupo de depresión mayor leve presenta valores más bajos en el SPART D que los otros grupos y el grupo de No depresión es el que presenta valores más altos.

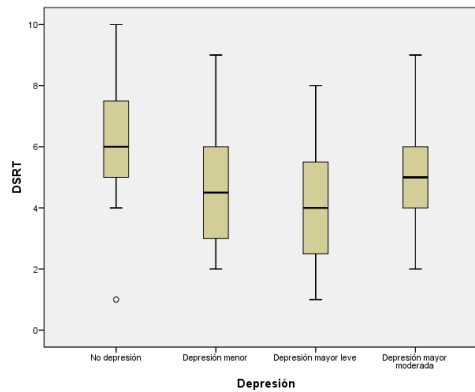


Fig. 37 Relación entre SPART D y depresión.

- No existen diferencias significativas en el WLG ni en el FST según la depresión.

#### 5.2.4.2 Análisis de los resultados de las puntuaciones directas de los test y fatiga.

Test	No fatiga	Fatiga	Significación Estadística (p)
SRT LTS*	43,15±13,26	38,00±13,82	0.008
SRT CLTR*	32,48±16,97	23,14±16,03	0.012
SPART*	16,27±5,03	15,61±4,94	0.550
SDMT*	39,06±14,96	33,08±15,66	0.079
PASAT*	37,06±14,28	38,92±12,63	0.538
9-HPT●	23,45±9,19	29,95±9,55	0.001
TWT●	5,50±3,50	7,25±8,64	0.000
SRT D●	9,00±2,50	7,00±2,46	0.009
SPART D●	5,00±2,93	5,00±1,92	0.095
WLG*	20,67±5,28	18,36±5,65	0.058
FST*	32,69±11,27	26,53±10,85	0.014

\* Media ±DS (p) T-Student      ● Mediana ± DS (p) U Mann-Whitney

Tabla 30. Resultados de los test según la presencia de fatiga o no.

- **SRT LTS:** Existen diferencias significativas en SRT LTS según si se tiene o no fatiga. Los pacientes que no tienen fatiga presentan valores más altos en SRT LTS que los que sí tienen fatiga.

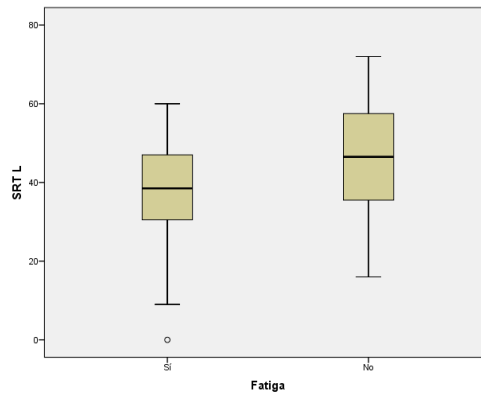


Fig. 38 Relación entre SRT LTS y fatiga.

- **SRT CLTR:** Existen diferencias significativas en el SRT CLTR según si se tiene o no fatiga. Los pacientes que no tienen fatiga presentan valores más altos en el SRT CLTR que los que sí tiene fatiga.

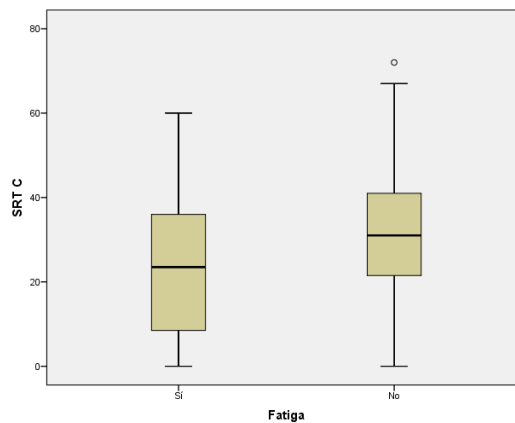


Fig. 39 Relación entre SRT CLTR y fatiga.

- No existen diferencias significativas en el SPART, SDMT ni en el PASAT según si se tiene o no fatiga.



- 9-HPT: Existen diferencias significativas en el 9-HPT según si se tiene o no fatiga. Los pacientes que sí tienen fatiga presentan valores más altos en el 9-HPT que los que no tienen fatiga.

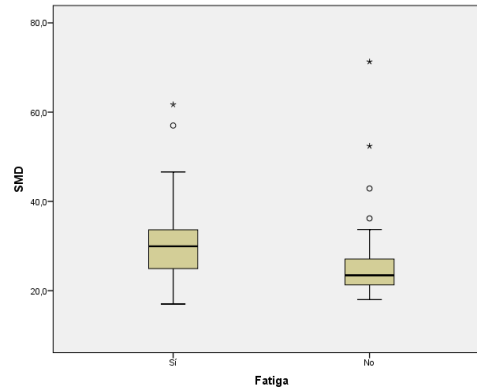


Fig. 40 Relación entre 9- HPT y fatiga.

- TWT: Existen diferencias significativas en el TWT según si se tiene o no fatiga. Los pacientes que sí tiene fatiga presentan valores más altos en el TWT que los que no tienen fatiga.

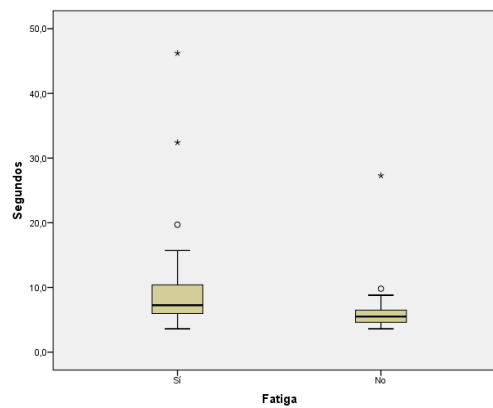


Fig. 41 Relación entre TWT y fatiga.

- SRT D: Existen diferencias significativas en el SRT D según si se tiene o no fatiga. Los pacientes que no tiene fatiga presentan valores más altos en el SRT D que los que sí tienen fatiga.

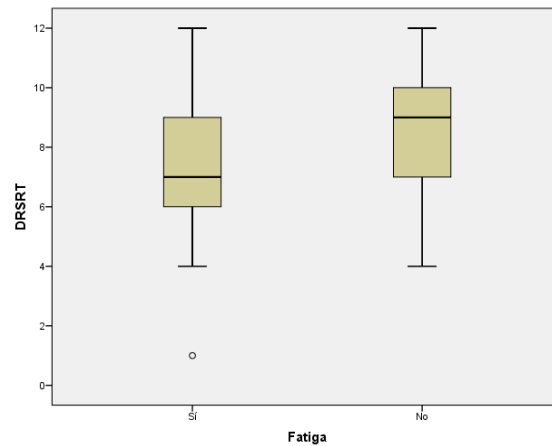


Fig. 42 Relación entre SRT D y fatiga.

- SPART D: No existen diferencias significativas en el SPART D ni en el WLG según si se tiene o no fatiga.

- FST: Existen diferencias significativas en el FST según si se tiene o no fatiga. Los pacientes que no tienen fatiga presentan valores más altos en el FST que los que sí tienen fatiga.

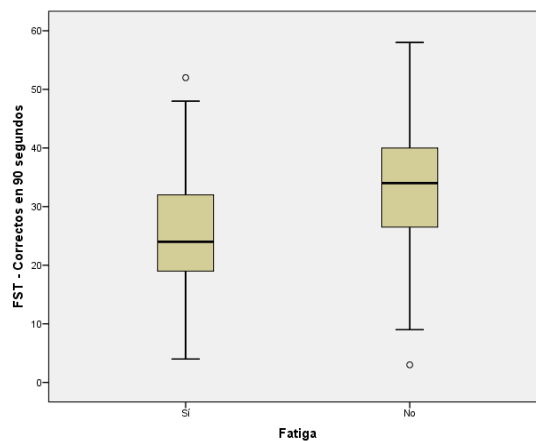


Fig. 43 Relación entre FST y fatiga.

### 5.2.4.3 Análisis de los resultados de las puntuaciones directas de los test y nivel de estudios.

Hemos encontrados diferencias significativas en todos los test según el nivel de estudios.

	SRT LTS		Comparaciones múltiples		
	Media ±DS	Significación ANOVA	Básicos	Medios	Superiores
Básicos	33,90±13.96	0,000			
Medios	46,26±10.32		0,000		
Superiores	49,65±13.42		0,000	1,000	
	SRT CLTR		Comparaciones múltiples		
	Media ±DS	Significación ANOVA	Básicos	Medios	Superiores
Básicos	19,20±14,73	0,000			
Medios	30,12±13,77		0,017		
Superiores	39,60±18,67		0,000	0,095	
	SPART		Comparaciones múltiples		
	Media ±DS	Significación ANOVA	Básicos	Medios	Superiores
Básicos	14,60±4,53	0,033			
Medios	15,85±4,91		0,909		
Superiores	18,30±5,10		0,029	0,227	
	SDMT		Comparaciones múltiples		
	Media ±DS	Significación ANOVA	Básicos	Medios	Superiores
Básicos	26,00±11,53	0,000			
Medios	38,15±15,11		0,001		
Superiores	49,45±9,50		0,000	0,007	
	PASAT		Comparaciones múltiples		
	Media ±DS	Significación ANOVA	Básicos	Medios	Superiores
Básicos	31,40±11,62	0,001			
Medios	39,38±14,08		0,041		
Superiores	44,95±11,38		0,001	0,364	
	9-HPT		Comparaciones múltiples		
	Mediana ±DS	Significación Kruskal-Wallis	Básicos	Medios	Superiores
Básicos	29,55±12,64	0,001			
Medios	25,10±6,99		0,058		
Superiores	22,50±3,43		0,001	0,308	
	TWT		Comparaciones múltiples		
	Mediana ±DS	Significación Kruskal-Wallis	Básicos	Medios	Superiores
Básicos	7,25±9,24	0,003			
Medios	5,70±4,80		0,017		
Superiores	5,50±1,51		0,006	1,000	
	SRT D		Comparaciones múltiples		
	Mediana ±DS	Significación Kruskal-Wallis	Básicos	Medios	Superiores
Básicos	6,00±2,42	0,001			
Medios	9,00±2,47		0,020		
Superiores	9,00±2,21		0,001	0,725	
	SPART D		Comparaciones múltiples		
	Mediana ±DS	Significación Kruskal-Wallis	Básicos	Medios	Superiores

	Media ±DS	Significación ANOVA	Básicos	Medios	Superiores
Básicos	4,77±1,87	0,075			
Medios	5,21±2,07				
Superiores	6,15±6,15				
	WLG	Comparaciones múltiples			
	Mediana ±DS	Significación Kruskal-Wallis	Básicos	Medios	Superiores
Básicos	17,83±4,99	0,004			
Medios	19,35±5,18		0,747		
Superiores	23,00±5,63		0,003	0,046	
	FST	Comparaciones múltiples			
	Media ±DS	Significación ANOVA	Básicos	Medios	Superiores
Básicos	22,47±10,39	0,000			
Medios	31,62±9,76		0,001		
Superiores	38,75±8,19		0,000	0,031	

Tabla 31. Análisis de los resultados de las puntuaciones directas de los test y nivel de estudios.

- SRT LTS: Existen diferencias significativas en el SRT LTS según el nivel de estudios. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son Básicos con los grupos Medios y Superiores. Los pacientes con estudios básicos presentan valores más bajos en el SRT LTS que los otros dos grupos.

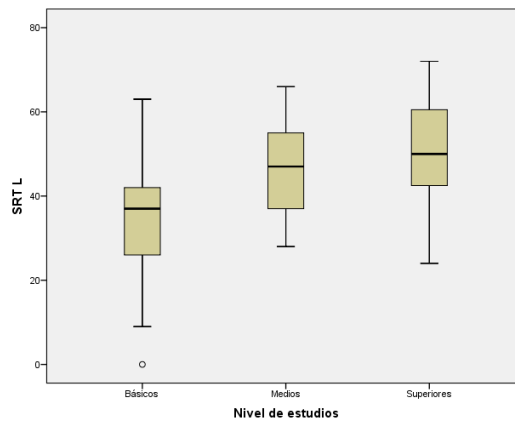


Fig. 44 Relación entre SRT LTS y nivel de estudios.

- SRT CLTR: Existen diferencias significativas en el SRT CLTR según el nivel de estudios. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son Básicos con los

grupos Medios y Superiores. Los pacientes con estudios básicos presentan valores más bajos en el SRT CLTR que los otros dos grupos.

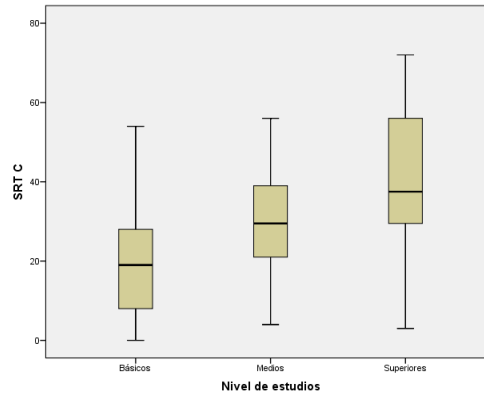


Fig. 45 Relación entre SRT CLTR y nivel de estudios.

- SPART: Existen diferencias significativas en el SPART según el nivel de estudios. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son Básicos con el grupo de Superiores. Los pacientes con estudios básicos presentan valores más bajos en el SPART que los otros dos grupos.

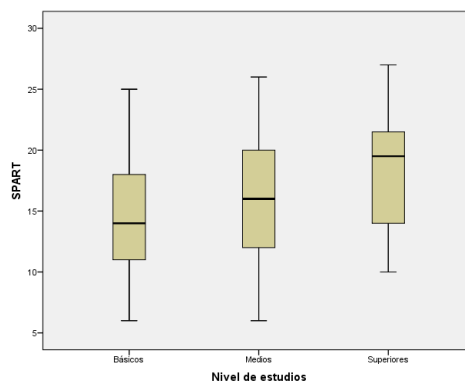


Fig. 46 Relación entre SPART y nivel de estudios.

- SDMT: Existen diferencias significativas en el SDMT según el nivel de estudios. Entre todos los grupos las diferencias son significativas, el grupo de Básicos con los

grupos de Medios y Superiores y el grupo de Medios con Superiores. Los pacientes con estudios básicos presenta los valores más bajos en SDMT, seguido de los pacientes con estudios Medios y los pacientes con estudios Superiores que son los que presentan valores más altos en el SDMT.

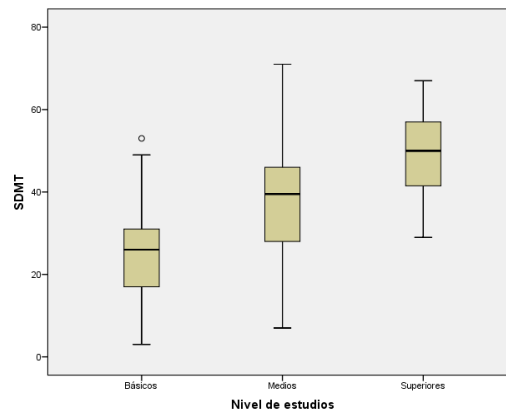


Fig. 47 Relación entre SDMT y nivel de estudios.

- PASAT: Existen diferencias significativas en el PASAT según el nivel de estudios. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son Básicos con los grupos Medios y Superiores. Los pacientes con estudios básicos presentan valores más bajos en el PASAT que los otros dos grupos.

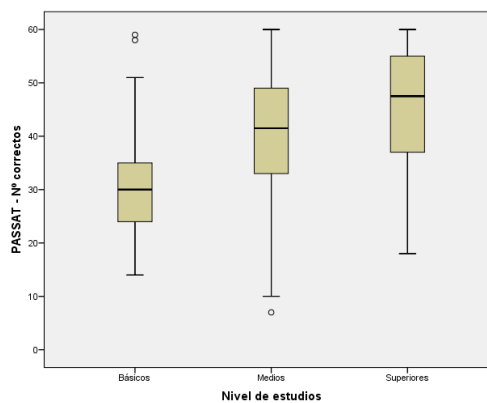


Fig. 48 Relación entre PASAT y nivel de estudios.

- SRT D: Existen diferencias significativas en el SRT D según el nivel de estudios. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son Básicos con los grupos

Medios y Superiores. Los pacientes con estudios básicos presentan valores más bajos en el SRT D que los otros dos grupos.

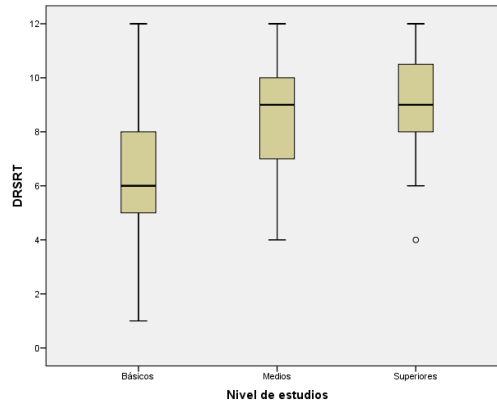


Fig. 49 Relación entre SRT D y nivel de estudios.

- SPART D: No existen diferencias significativas en el SPART D según el nivel de estudios.

- WLG: Existen diferencias significativas en el WLG según el nivel de estudios. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son Superiores con los grupos Básicos y Medios. Los pacientes con estudios Superiores presentan valores más altos en el WLG que los otros dos grupos.

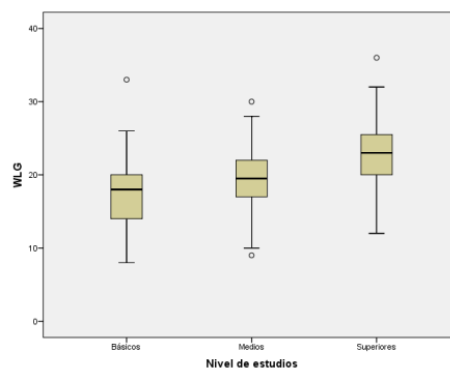


Fig. 50 Relación entre WLG y nivel de estudios.

- FST: Existen diferencias significativas en el FST según el nivel de estudios. Los grupos entre los que las diferencias son significativas, son Básicos con los grupos

Medios y Superiores. Los pacientes con estudios básicos presentan los valores más bajos, seguido de los pacientes con estudios Medios y los pacientes con estudios Superiores que son los que presentan valores más altos.

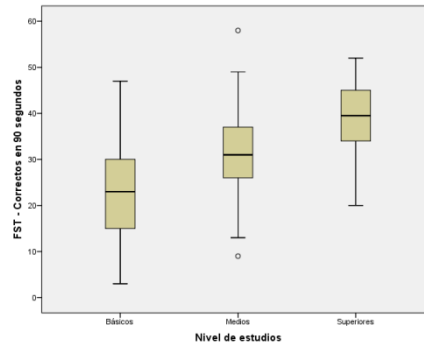


Fig. 51 Relación entre FST y nivel de estudios.

#### 5.2.4.4 Correlaciones

En este apartado, se estudió si hay asociación entre la edad, el tiempo de evolución de la EM y la EDSS y el resultado de los test neuropsicológicos aplicados.

- Edad actual:

Test	C. Correlación	p
SRT LTS	-0,618	0,000
SRT CLTR	-0,646	0,000
SPART	-0,415	0,000
SDMT	-0,597	0,000
PASAT	-0,396	0,000
9-HPT	0,434	0,000
TWT	0,512	0,000
SRT D	-0,587	0,000
SPART D	-0,353	0,001
WLG	-0,318	0,003
FST	-0,603	0,000

Tabla 32. Correlación entre edad y resultados de los test.



Podemos observar que existe asociación significativa entre la edad actual de los pacientes y todos los test. La correlación es positiva en el 9- HPT y en el TWT, a mayor edad más les costó la realización de la prueba, y la correlación es negativa para el resto, a mayor edad peor resultado en el resto de los test.

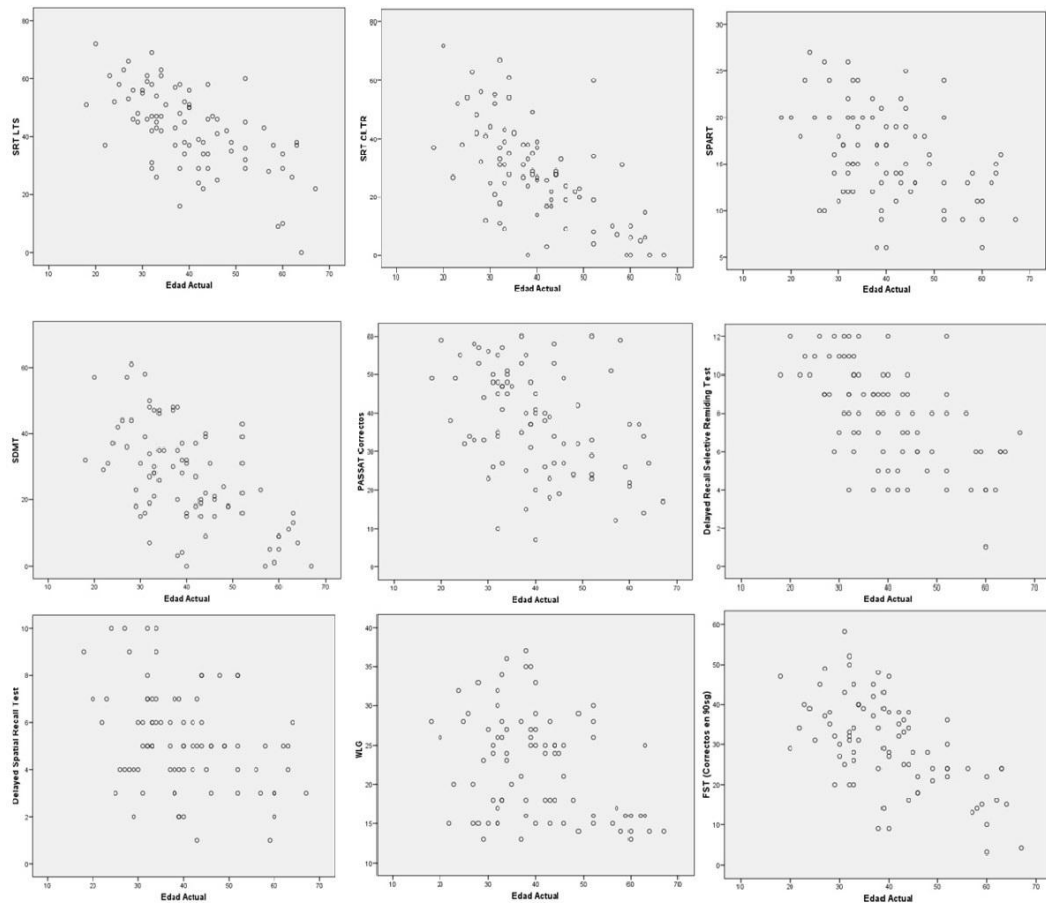


Fig. 52 Gráficos de puntos representando las puntuaciones de los test según la edad.

- Tiempo de evolución de la EM:

Test	C. Correlación	p
SRT LTS	-0,327	0,002
SRT CLTR	-0,393	0,000
SPART	-0,262	0,016
SDMT	-0,316	0,003
PASAT	-0,210	0,055

9-HPT	0,279	0,010
TWT	0,337	0,003
SRT D	-0,387	0,000
SPART D	-0,085	0,443
WLG	-0,166	0,131
FST	-0,380	0,000

Tabla 33. Correlación entre tiempo de evolución de la EM y resultados de los test.

Se puede observar que existe asociación significativa entre el tiempo de evolución y casi todos los test, excepto PASAT, SRT-D y WLG.

- EDSS:

Test	C. Correlación	p
SRT LTS	-0,338	0,002
SRT CLTR	-0,382	0,000
SPART	-0,232	0,035
SDMT	-0,480	0,000
PASAT	-0,118	0,290
9-HPT	0,735	0,000
TWT	0,639	0,000
SRT D	-0,283	0,010
SPART D	-0,176	0,111
WLG	-0,200	0,070
FST	-0,528	0,000

Tabla 34. Correlación entre EDSS y resultados de los test.

En conclusión, podemos observar que existe asociación significativa entre los valores de EDSS y todos los test, excepto PASAT, SRT D y WLG.

5.2.4.5 Estudio de Sensibilidad y Especificidad de los test para el diagnóstico de DC.

A continuación se muestra el análisis de validez y seguridad de los instrumentos utilizados para la evaluación cognitiva. El test más sensible resultó el SDMT y el más específico el SRT CLTR. El mayor valor para VPP lo obtiene el SRT D y para el VPN el SDMT. Entre paréntesis se muestra el IC 95%.

Test	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
SRT LTS	0.35(0.23-0.47)	0.93(0.83-1.02)	0.91(0.79-1.03)	0.4(0.28-0.53)
SRT CLTR	0.47(0.34-0.6)	1(1-1)	1(1-1)	0.47(0.34-0.6)
SPART	0.33(0.21-0.46)	0.89(0.77-1.01)	0.86(0.72-1.01)	0.39(0.27-0.51)
SDMT	0.86(0.77-0.95)	0.7(0.53-0.88)	0.86(0.77-0.95)	0.7(0.53-0.88)
PASAT	0.51(0.38-0.64)	0.96(0.89-1.03)	0.97(0.9-1.03)	0.48(0.35-0.61)
SRT D	0.39(0.26-0.51)	0.96(0.89-1.03)	0.96(0.87-1.04)	0.43(0.3-0.55)
SPART D	0.32(0.2-0.44)	0.93(0.83-1.02)	0.9(0.77-1.03)	0.39(0.7-0.51)
WLG	0.56(0.43-0.69)	0.89(0.77-1.01)	0.91(0.82-1.01)	0.49(0.35-0.63)
FST	0.68(0.56-0.8)	0.78(0.62-0.93)	0.87(0.77-0.97)	0.54(0.38-0.69)

Tabla 35 Sensibilidad y Especificidad de los test para el diagnóstico de DC.



## CAPÍTULO 6:

### Discusión.

---



## Capítulo 6: Discusión.

Nuestra investigación fue planteada con el propósito de estudiar el rendimiento cognitivo en pacientes con EM o CIS y si los pacientes considerados con DC asocian niveles elevados de Hc como objetivo principal, además, hemos pretendido obtener un perfil del DC basado en las puntuaciones obtenidas por los pacientes en los diferentes test aplicados. Asimismo, analizamos el grado de relación de variables clínicas de la EM, parámetros como FRV o nivel de estudios así como del estado de ánimo y fatiga con respecto a las variables cognitivas. También se ha analizado la relación de la Hc con las variables clínicas de los pacientes.

La discusión en esta materia es una tarea compleja, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones.

Existe una falta de consenso en cómo se debe evaluar el DC en los pacientes con EM. En este proyecto se investigó el perfil de afectación cognitiva de los pacientes a partir de un amplio protocolo de evaluación, la BRB-N, junto con el FST y el MSCF a la vez que se recogieron variables clínicas y determinaciones sanguíneas para completar el estudio. Por otro lado, la elección de las pruebas neuropsicológicas más sensibles y específicas para la valoración de las alteraciones cognitivas en pacientes con EM es aún motivo de controversia. De hecho, la falta de acuerdo sobre qué test son los que mejor definen el DC puede explicar la variabilidad en los métodos empleados en los diferentes trabajos. Se han seleccionado en nuestro proyecto aquellas pruebas utilizadas con frecuencia en la bibliografía existente sobre cognición en EM ciñéndose a una serie de factores: la prueba ofrecía una valoración estandarizada, disponía de datos normativos para población con lengua materna el castellano y, por último, se valoró la facilidad de la administración.

Además de la falta de conformidad sobre qué pruebas se deben incluir dentro de una valoración neuropsicológica en pacientes con EM, no existe tampoco una definición operativa única de DC. Generalmente, un resultado anormal en un test determinado se define con referencia a datos normativos obtenidos en una muestra representativa de individuos sanos (preferiblemente apareados según datos demográficos). Un resultado, en este caso, puede definirse como anormal si está a más de un determinado número de

desviaciones estándar de la media (1, 1.5 o 2) o, considerando otra forma de definición de afectación cognitiva, si está en un determinado percentil, normalmente por debajo del percentil 5, de la distribución normal. La mayoría de los trabajos sobre neuropsicología en la EM definen el DC como el fallo (es decir, resultado anormal o patológico) en un determinado número de test. Este número habitualmente depende del número de test incluidos en la valoración neuropsicológica. En el presente trabajo, sopesamos diferentes definiciones de DC y finalmente elegimos lo referido en el apartado de metodología, dado que pensamos que era la que más se podría ajustar al objetivo del estudio.

A continuación, se interpretan los resultados hallados, discutiendo su lectura y relacionándolos con los estudios previos. Como ya se ha comentado, es una tarea complicada, disponemos de numerosos trabajos, muchas veces con conclusiones contradictorias. Dichas discrepancias se obtienen por el uso de diferentes metodologías en la selección de pacientes, en el tamaño de las muestras, en incluir o no un grupo control, en el tipo de test administrados y en la definición de DC.

### 6.1 Características de la muestra del estudio.

El perfil de los pacientes de la muestra del estudio fue el esperable en una población de EM, y muy similar a las poblaciones tomadas de referencia (población de Sepulcre, de la cual se extrajeron los datos normativos de la BRB-N y población de Russo, estudio previo de Hc y DC en pacientes con EM). En nuestra serie hay un predominio de mujeres (49 frente a 35 hombres), en la población de Sepulcre 38 mujeres /21 hombres, 52/42 en la población de Russo, con una edad media en el momento del estudio de 40 años, 42 en la población de Sepulcre y 37 en la de Russo. El nivel de estudios de nuestra muestra fue básicos (35%), medios (40%) y superiores (23%), en la población de Sepulcre 47 % básicos (8-12 años de educación), 33% medios (13-16 años de educación) y 20% superiores ( $\geq 17$  años de educación), de la población de Russo solo se dispone de la media de años de educación que fue de  $9.18 \pm 8.9$  años, por lo que es difícil discutir al respecto. En cuanto a características clínicas de la EM nuestra EDSS media fue de 2.19, frente a 3.44 en la población de Sepulcre, en la población de Russo se expresa como  $EDSS \leq 3.5$  (69% de los pacientes), nosotros no hemos realizado



dicho subgrupo. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue en nuestro caso de  $11.2 \pm 7.4$  años, la desconocemos en la población de Sepulcre, y es de  $10.2 \pm 8.9$  años en la población de Russo. Respecto a las formas clínicas en nuestra muestra hay 76.2 % de EMRR, 7.1% de CIS, 16.6 % de formas PP - SP, igualmente predominan las formas RR en las muestras a comparar (Sepulcre presenta mayor proporción de formas progresivas 62 % RR, 33% PP-SP) y Russo con una proporción de 82% RR, 18 % PP-SP fue muy similar a la nuestra. En relación con la presencia de FRV nuestros pacientes presentan HTA en un 6%, Tabaquismo un 33%, DL 20% y no hubo ningún caso con Diabetes, no disponemos de datos de la población de Sepulcre, los pacientes de la población de Russo tenían HTA 2.3 %, 26% de fumadores y 2 % de DM (los datos son similares excepto en el caso de diabéticos). La presencia de depresión y fatiga no están indicadas en las referencias previas, comparados con estudios generales de prevalencia, la fatiga está en el 53-90 % de los pacientes con EM (80) (43% en nuestra muestra) y la depresión en el 23-54 % (87) (61% en nuestro caso), nuestros pacientes están ligeramente más deprimidos, a pesar de no tener un alto nivel de discapacidad ni menor nivel de ocupación. Los datos sobre la situación laboral son equiparables a los encontrados en el estudio MS@Work donde el 28.95% de los pacientes presentan algún grado de incapacidad laboral,(116) (en nuestro caso hemos clasificado como no activos a los pacientes con algún grado de discapacidad laboral concedida siendo el 32%). Otro apartado a considerar es el estatus de tratamiento de los pacientes, cabe destacar que 18 pacientes no llevaran tratamiento con FME, se podría explicar por los casos de enfermedad progresiva en los que no hay indicación de tratamiento, tampoco todos los CIS estaban tratados y en el caso de las RR en algunos casos por decisión personal de los pacientes de no seguir ninguna terapia convencional. También cabe destacar que el estudio es anterior al uso de las nuevas generaciones de tratamientos introducidos en la EM en los últimos años, por lo que los pacientes están tratados en su mayoría con AG e ITF  $\beta$ .

## 6.2 Perfil neuropsicológico de la muestra.

Teniendo en cuenta las consideraciones realizadas al inicio de esta discusión (discrepancias en cuanto a la definición de DC y de la distinción de dar un test como normal o patológico) se analizan los resultados en este aspecto.

En global la prevalencia de DC en la población de este trabajo es de 57 pacientes (67,86%), lo que sitúa este dato en el límite superior de la mayoría de los trabajos, que describen un rango de prevalencia de DC entre el 40-70% en el contínuum de la enfermedad, estando en consonancia con gran parte de la bibliografía. (3)(4)(135)(141)(149)(204)

Con respecto a la existencia y grado de severidad de DC, este ha sido definido operativamente como la existencia de al menos 2 test con -2 DS por debajo de la media. Así, nuestra muestra queda dividida en deterioro cognitivo leve si presenta 2 test con -2 DS, deterioro cognitivo moderado si presenta 3-4 test con -2 DS y deterioro severo si presenta más de 4 test con -2 DS. Analizando los datos, el 36,90% de nuestros pacientes tenían 2-3 test patológicos (deterioro leve-moderado) y el 30,95 % de ellos hicieron 4-6 test patológicos (deterioro severo). Esta distinción se realizó contando los 5 de la BRB-N y el FST; el estudio de Russo contaba con 9 test donde se consideró deterioro leve (3-5 test fallados) en el 25% de los casos y deterioro moderado (más de 5 test fallados) en el 10,63%; en ambos casos, el grado de afectación menor es mayoritario.

En cuanto a los dominios cognitivos más afectados en la EM, la mayoría de los autores coinciden en que son: el complejo atencional, eficacia en la velocidad de procesamiento de la información seguidos de problemas a nivel mnésico, funciones ejecutivas y fluidez verbal; suelen verse menos afectadas las capacidades lingüísticas y habilidades visuoespaciales. (3)(126)(127)(129)(141)(157) Coincidiendo con la bibliografía, en nuestro estudio los dominios que se han visto más afectados han sido la VPI y atención (valorados mediante el SDMT, FST y el PASAT -este último valora prioritariamente la memoria operativa –función ejecutiva- pero se considera que la VPI juega un papel

importante en el mismo-) y las funciones ejecutivas (obtenidos mediante el WGL). El 67% de los pacientes obtuvieron un resultado anormal en el SDMT, el 53% fallaron en el FST y un 35% en el PASAT y un 41,67% en el WGL.

Con otras referencias como la publicada por MP Amato en 2010, solo hay diferencias en el SDMT, donde encuentra una media de  $47 \pm 13$ , la población a estudio en este caso fueron solo pacientes RR, por lo que los valores podrían ser mayores.(205)

Con respecto a la VPI, hay investigaciones que apoyan un enlentecimiento en el procesamiento de la información independientemente del componente motor de respuesta. En nuestro estudio hemos utilizado la versión motora del SDMT y el FST (también VPI motora) obteniendo datos en consonancia con los artículos revisados; como ya sabemos, el PASAT valora también VPI no motora, objetivando que un 35% de nuestra muestra presenta bajas puntuaciones en esta prueba, reafirmando que la VPI es un dominio sensible al DC en la EM.. (132)(206)

La memoria ha sido uno de los dominios más estudiados en los pacientes con EM. La memoria a largo plazo definida como la capacidad para aprender información nueva y recordarla pasado un tiempo, es otro dominio sensible al deterioro en la EM. Algunos autores defienden que se trata de un déficit en la adquisición de la información mientras otros defienden un problema en la capacidad de recuperación. En este caso, nuestros pacientes obtienen un peor rendimiento en el SRT-CLTR (32,14 %) frente al SRT-LTS (26,19%) y SRT-D (27,38%). En el SRT-CLTR el paciente debe mantener información en la memoria mientras trata de almacenar nueva información, por lo que la función ejecutiva (memoria operativa) estaría jugando un papel importante en esta fase de adquisición de la información, lo que podría explicar las puntuaciones algo inferiores.

Tampoco se observan diferencias entre memoria verbal y memoria visoespacial, con rendimientos similares en ambos test (SRT y SPART).

Las funciones ejecutivas también son sensibles a verse deterioradas en los pacientes con EM. En nuestro estudio han sido valoradas mediante el PASAT y el WGL (pudiéndose

considerar la fluidez verbal como una medida de función ejecutiva), con un 35,71 % y un 41,67% de deterioro, respectivamente.

El test más sensible para la detección de DC en nuestros pacientes resultó el SDMT, de acuerdo con la mayoría de trabajos publicados, este test se sitúa como el de elección para screening en la búsqueda de DC en sujetos con EM. (127)(132)(138)(205)(206)

Con todos estos datos se muestra que el dominio más afectado fue el de atención y velocidad de procesamiento de la información y el menos afectado el de memoria visual.

### 6.3 Relación de Hc y DC en pacientes con EM.

Este punto es el objetivo principal de esta tesis. En nuestra muestra no se ha demostrado que los pacientes con DC asocien niveles elevados de Hc, ni mayor proporción de determinaciones dadas como patológicas. Este resultado es contrario a lo publicado previamente por otros autores, Russo et al (10) y Teunissen et al. (11)

En primer lugar Russo et al encontraron asociación entre DC definido como 3 o más test fallados (más de 2 DS) de una batería de 9 test (1/3 de los test suministrados alterados, igual que nosotros). Atendiendo a los test de forma más específica no podemos hacer una comparación directa, ya que no se realizaron los mismos test. Si lo analizamos por dominios Russo utilizó el Trail Making Test A para medir VPI y atención, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con niveles normales y elevados de Hc, en nuestro caso no ha sido así utilizando el SDMT y el PASAT.

Para valorar memoria nosotros hemos utilizado el SRT, sin encontrar diferencias respecto a la Hc, sin embargo Russo en el test de 30 palabras asociadas también encuentra diferencias significativas en relación a niveles de Hc.

En cuanto a Memoria visoespacial, Russo utilizó el test de la figura compleja de Rey-Osterriech y también encontró diferencias respecto a los niveles de Hc, en nuestro caso usando el SPART no se han refutado dichos hallazgos.

Por último en la evaluación de la fluidez verbal semántica Russo no encontró (al igual que nosotros con el WLG) diferencias significativas en los niveles de Hc en los pacientes en dicho dominio.(10)

En el otro estudio, realizado por Teunissen et al, se analizó los niveles de Hc en relación con parámetros de cognición, se encontró peor rendimiento en el MSCF y en el PASAT en los pacientes con formas EMSP situados en el cuartil superior de niveles de Hc respecto a los pacientes en el cuartil inferior de niveles de Hc. (11)

A continuación se muestra pormenorizado según la forma clínica de la EM los resultados de Hc y MSCF Z score de nuestra población. En nuestros pacientes no se han encontrado diferencias significativas en este aspecto, al contrario que en los pacientes de Teunissen. En nuestro trabajo no se ha agrupado la variable Hc en cuartiles, sino en valores cuantitativos y dicotomizada en normal y patológica, en ninguno de estos casos se han presentado diferencias significativas en el MSCF ni en el PASAT de forma general en la muestra ni analizándola por formas clínicas.

		Homocisteína •		Significación estadística (p)
		Normal	Patológica	
MSCF Z score	RR y CIS	0,01(1,09)	-0,19 (1,13)	0,567
	SP y PP	-0,79 (1,49)	-4,89 (1,43)	0,106
	Total	-0,16 (1,16)	-0,36 (1,16)	0,328

• Mediana (RIC)

Tabla 36. Análisis de Hc y MSCF según la forma clínica de la EM.

Por lo tanto nuestros hallazgos van en contra con lo publicado hasta el momento. Sopesamos la posibilidad de que en el caso del estudio de Russo, al no utilizar los mismos test no se pudieran comparar los resultados “face to face”, pero pensamos que analizándolo por dominios estudiados la comparativa es válida. Por tanto se pone en cuestión la verdadera relación entre DC y Hc. Así pues creemos que serían necesarias más investigaciones para aclarar el verdadero papel de la Hc en el DC de los pacientes con EM.

#### 6.4 Relación de DC y otras variables.

En nuestra muestra no encontramos diferencias entre pacientes CIS y EM en relación a padecer o no DC, trabajos previos ya muestran síntomas cognitivos en las fases más incipientes de la enfermedad (118)(119)(156) .De todas formas el reducido número de pacientes CIS de nuestra muestra resta valor a este resultado.

Otro hallazgo relevante es que el DC se ha asociado a mayor edad y a menor nivel de estudios. El hecho de que el nivel de formación académica se muestre como una variable diferenciadora en este aspecto nos hace pensar que la reserva cognitiva tiene un papel importante. Sería interesante investigar en qué grado el enriquecimiento intelectual podría retrasar el inicio de DC en la EM.

En nuestro trabajo se ha encontrado asociación entre DC y formas progresivas de la enfermedad, al igual que la mayoría de los autores, como Borghi, Moccia, Papathanasiou, Panche y Savettieri entre otros (135) (157) (158) (161) (204) (207) (208) (209) (210) y al contrario que Potagas, que no encontró diferencias. (159)

Mirando cada test de forma individual el grupo CIS-RR hizo mejor el SRT LTS, SRT CLTR, SPART, SDMT, SRT D y el FST. No encontramos diferencias entre las formas clínicas de la EM en la ejecución del PASAT y el SPART D. Borghi encontró peores scores en todos menos en el SPART. (157) Potagas no encontró diferencias en el PASAT y si en el SDMT. (159) Los resultados como vemos son muy heterogéneos.

En relación a variables clínicas de la EM, nosotros hemos encontrado relación de DC con mayor EDSS, y tiempo de evolución de la enfermedad. Este hallazgo también se da en las investigaciones de Borghi, Duque, Papathanasiou, Savettieri y Rosti- Otajarvi. (135)(157)(162)(207)(208)

En cuanto a test específicos, al igual que Duque, encontramos correlación entre SDMT y discapacidad medida por EDSS. (162)

Analizando los resultados de DC según la presencia de depresión no hemos encontrado diferencias significativas por muy poco. En la literatura la relación no queda del todo clara. Hay trabajos que si encuentran relación como, Langdon, Jongen, Siepman, Figved, Arnet, Landro, Niino y Nunnari.(141)(164)(165)(211)(212)(213)(214)(215) Y otros que no como Benedict Savettieri, Fisher, Good, Julian y Kisinguer. (207)(216)(217)(218)(219)(220) Atendiendo a cada test por separado los no deprimidos tienen en nuestro estudio mejores resultados que los deprimidos en el SRT LTS, SRT CLTR, SPART y SPART D. Sin encontrar diferencias en el SDMT, PASAT, SRT D, WLK y FST.

Este resultado va en contra de lo publicado por Lubrini, el cual refiere empeoramiento en el dominio de VPI en pacientes deprimidos. (167)

Al estudiar los resultados de DC según la presencia de fatiga, no se han encontrado diferencias significativas. Al observar cada test vemos que los pacientes con fatiga realizan peor el SRT LTS, SRT CLTR, SRT D y el FST. La relación entre fatiga y DC sigue siendo controvertida, revisando la literatura se encuentran estudios a favor (Jougleux-Vie, Langdon) (141)(168), y en contra de esta relación (De Luca, Johnson, Kinsinger). (219)(221)(222)

Al igual que en nuestra muestra Nunnari si encuentra relación entre SRT LTS y fatiga.(165)

La fatiga es probable que no tenga un gran impacto sobre ningún dominio en particular del funcionamiento cognitivo, sino más bien actúe para limitar la capacidad global de las personas con EM para sostener la actividad mental.

#### 6.5 Relación de Hc y otras variables.

Dado que nuestro trabajo no posee un grupo control, no es posible afirmar si los pacientes con EM presentaban niveles elevados o no de Hc, respecto a una población sana. Los resultados de la determinación de Hc en nuestro estudio fueron que 31 pacientes (36.9%) presentaban niveles elevados de Hc, el rango se situaba entre 2.5 y

28 $\mu$ mol/l, (M 12,4  $\pm$ 4,4DS). Aunque no es comparable, si muestra una tendencia al alza, ya que respecto a trabajos en población sana española son niveles más elevados. En un estudio poblacional en la región de Madrid la media de Hc para toda la población participante (sujetos sanos) en el estudio fue de 9,6  $\mu$ mol/l $\pm$ 3,7(223). Comparando nuestro resultado con los estudios en pacientes con EM y determinación de Hc (11 en total) se sitúa en la zona intermedia, lejos de la media más alta dada en el estudio de Moghaddasi (22.73 $\pm$ 11,63) y de la media más baja de Rio (6,99 $\pm$ 5,21). Todas las poblaciones de controles sanos de los estudios al respecto son menores de 12 $\mu$ mol/l. De los 11 trabajos revisados solo en 4 (Rio, Kocer, Kararizou y Teunissen) no había diferencias significativas entre niveles de Hc entre controles y sujetos con EM. (10)(11)(187)(188)(189)(190)(191)(192)(193)(224)(225)

Al igual que en otros estudios (Zoccolella, Kararizou), nosotros mostramos que hay relación de hiperhomocisteinemia y sexo masculino en pacientes con EM, tal como se ha expuesto en el capítulo de resultados. La influencia del sexo en los valores de Hc aparece como un hallazgo consistente en todos los estudios de población general. La Hc es significativamente menor en mujeres que en varones, lo que le restaría influencia a la EM en este hallazgo. (223) Al contrario sucede con la edad, se ha visto que los niveles de Hc aumentan con la edad, este dato no se ha demostrado en nuestra población, al igual que sucede con los pacientes de Triantafyllou, Kararizou, Moghaddasi. En este punto también podría influir que la población del estudio es una población joven.

El análisis entre Hc y distintas características de la enfermedad no ha encontrado relación respecto a ninguna de ellas, esto corrobora lo encontrado en cuanto a la EDSS a igual que Triantafyllou, Kocer, Kararizou, Moghaddasi, Ramsaransing y Seshadri, en referencia al tiempo de evolución de la enfermedad como a Zoccolella, Kararizou, Triantafyllou y al contrario que Moghaddasi que si halló relación entre hiperhomocisteinemia y mayor tiempo de duración de la enfermedad. Por último tampoco encontramos relación con formas recurrentes y progresivas de la enfermedad, al igual que Ramsaransing, Kararizou, Kocer y Teunissen y en contra de lo encontrado por Zoccolella que obtuvo mayores niveles de Hc en pacientes SP.

No encontramos diferencias significativas en relación a Hc y fatiga ni entre Hc y diferentes grados de depresión o no depresión, en ningún aspecto, ni como valores



cuantitativos, ni agrupando en Hc normal o patológica, tampoco se ha encontrado relación agrupando como depresión o no depresión. La relación entre Hc y depresión y Fatiga en pacientes con EM, es un dato que no hemos encontrado en la literatura.

En relación con niveles de Hc y vitamina B12 y ácido fólico no se ha encontrado asociación significativa entre niveles altos de Hc y niveles de B12 y fólico, una de las causas podría ser la suplementación oral de ambas, ya que el 4.8% de los pacientes estaban tomando suplemento oral de ácido fólico y el 8.3% suplemento oral de vitamina B12. Además el metabolismo, absorción y síntesis de estos nutrientes depende de polimorfismos individuales, por lo que esto podría interferir en estos hallazgos.

#### 6.6 Limitaciones del estudio

En primer lugar el tamaño de la muestra no ha sido muy elevado, aumentar la muestra habría supuesto aumentar el tiempo del estudio y no fue posible. Por otro lado, al no tener grupo control no hemos podido comparar nuestros hallazgos con los de una población sana. Un hándicap muy importante fue no poder realizar un estudio de neuroimagen a los pacientes en el momento de administrar los test neuropsicológicos, esto fue debido a la reducida disponibilidad de la prueba en nuestro centro. Para el futuro nuestro deseo es volver a realizar la misma batería neuropsicológica, determinación de depresión y fatiga y analítica para observar posibles cambios longitudinales en la muestra a los 10 años de estudio previo.



## CONCLUSIONES

---



Conclusiones.

A partir de los resultados obtenidos en el estudio en las diferentes pruebas aplicadas y del posterior análisis estadístico realizado, podemos concluir:

- En nuestra muestra no se ha demostrado que pacientes con Esclerosis Múltiple y Deterioro Cognitivo asocien niveles elevados de homocisteína.
- No se ha hallado ningún dominio cognitivo específico afectado asociado a hiperhomocisteinemia.
- La fatiga y la depresión no se muestran como factores asociados al Deterioro Cognitivo.
- El 67 % de los pacientes han presentado Deterioro Cognitivo. Los dominios que se han visto más afectados han sido la velocidad de procesamiento de información y la atención.
- El test más sensible para la detección de Deterioro Cognitivo en pacientes con Esclerosis Múltiple ha resultado el Symbol Digit Modalities Test.
- No se han encontrado diferencias en cuanto a presencia de Deterioro Cognitivo entre pacientes con Esclerosis Múltiple y Síndrome Clínico Aislado.
- Se ha asociado el Deterioro Cognitivo a mayor edad, menor nivel de estudios, formas progresivas de la Esclerosis Múltiple, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y discapacidad medida por la EDSS.



## ÍNDICE DE FIGURAS

---





Índice de Figuras

Fig. 1 Ilustración de lesiones de EM del atlas de Cruveilhier.

Fig. 2 Mapa con la prevalencia mundial de EM por país (2013).

Fig. 3 Anatomía Patológica de la placa de EM.

Fig. 4 Etiopatogenia de la EM.

Fig. 5 Formas evolutivas de la EM.

Fig. 6 Fenotipos CIS y EMRR.

Fig. 7 Fenotipos PP y SP.

Fig. 8 Clasificación de los diferentes cuadros dolorosos asociados a EM.

Fig. 9 Síntomas paroxísticos de la EM.

Fig. 10 Criterios de RM para DIS.

Fig. 11 Criterios de RM para DIT.

Fig. 12 Criterios diagnósticos para la EM. Revisión del 2010 de los criterios de McDonald.

Fig. 13 Rio Score modificado.

Fig. 14 Representación de tratamientos aprobados para EM.

Fig. 15 Impacto bibliográfico del DC en EM en las últimas décadas.

Fig. 16 Perfil neuropsicológico del DC en EM y frecuencia de afectación, por dominios cognitivos.

Fig. 17 Principales causas de hiperhomocisteinemia.

Fig. 18 Material del “Tablero de 9 orificios con 9 palitos” ( 9- HPT).

Fig. 19 Fórmula para calcular la Z del MSFC.

Fig. 20 Gráficos de cajas relacionando Hc y resultados de los test.

Fig. 21 Gráficos de dispersión de niveles de Hc y Vitamina B12 y ácido fólico.

Fig. 22 Relación ente EDSS y forma clínica de la EM.

Fig. 23 Relación entre SRT LTS y la forma clínica de la EM.

Fig. 24 Relación entre SRT CLTR y la forma clínica de la EM.

Fig. 25 Relación entre SPART y la forma clínica de la EM.

Fig. 26 Relación entre SDMT y la forma clínica de la EM.

Fig. 27 Relación entre 9- HPT y la forma clínica de la EM.

Fig. 28 Relación entre TWT y la forma clínica de la EM.

Fig. 29 Relación entre SRT D y la forma clínica de la EM.

Fig. 30 Relación entre WLG y la forma clínica de la EM.

Fig. 31 Relación entre FST y la forma clínica de la EM.

Fig. 32 Relación entre SRT LTS y depresión.

Fig. 33 Relación entre SRT CLTR y depresión.

Fig. 34 Relación entre SPART y depresión.

Fig. 35 Relación entre 9- HPT y depresión.

Fig. 36 Relación entre TWT y depresión.

Fig. 37 Relación entre SPART D y depresión.

Fig. 38 Relación entre SRT LTS y fatiga.

Fig. 39 Relación entre SRT CLTR y fatiga.

Fig. 40 Relación entre 9- HPT y fatiga.

Fig. 41 Relación entre TWT y fatiga.

Fig. 42 Relación entre SRT D y fatiga.

Fig. 43 Relación entre FST y fatiga.

Fig. 44 Relación entre SRT LTS y nivel de estudios.

Fig. 45 Relación entre SRT CLTR y nivel de estudios.

Fig. 46 Relación entre SPART y nivel de estudios.

Fig. 47 Relación entre SDMT y nivel de estudios.

Fig. 48 Relación entre PASAT y nivel de estudios.

Fig. 49 Relación entre SRT D y nivel de estudios.

Fig. 50 Relación entre WLG y nivel de estudios.

Fig. 51 Relación entre FST y nivel de estudios.

Fig. 52 Gráficos de puntos representando las puntuaciones de los test según la edad.



## ÍNDICE DE TABLAS

---



Índice de Tablas

Tabla 1 Principales baterías neuropsicológicas en la EM.

Tabla 2 Modelo clínico de la atención.

Tabla 3 Descripción de las variables sociodemográficas de la muestra.

Tabla 4 Descripción de la forma clínica de los pacientes.

Tabla 5 Síntoma de inicio (% de pacientes).

Tabla 6 Tratamientos de los pacientes (%).

Tabla 7 N de pacientes con síntomas asociados.

Tabla 8 Escala Visual Analógica para el nivel de fatiga.

Tabla 9 Resultados de los valores directos de los test.

Tabla 10 Proporción en % de pacientes con cada test patológico.

Tabla 11 N de pacientes sin DC y con DC.

Tabla 12 Número de test afectados expresado en número de pacientes.

Tabla 13 Niveles de las determinaciones sanguíneas.

Tabla 14 Presencia de FRV.

Tabla 15 Análisis de normalidad.

Tabla 16 Relación entre DC y variables sociodemográficas de la muestra.

Tabla 17 Relación de DC con variables clínicas asociadas a la enfermedad.

Tabla 18 Relación de DC con los resultados de la puntuación directa de los test de la BRB-N y FST.

Tabla 19 Relación de DC con los resultados de la puntuación directa de los test de la MSCF.

Tabla 20 Relación de DC con test normales y patológicos (BRB-N y FST).

Tabla 21 Relación de DC con las determinaciones sanguíneas.

Tabla 22 Relación de DC con depresión y fatiga.

Tabla 23 Relación de DC con los FRV.

Tabla 24 Diferencias de Hc según el sexo.

Tabla 25 Relación entre niveles de Hc y vitamina B12 y ácido fólico.

Tabla 26 Relación entre hábito tabáquico y Hc.

Tabla 27 Análisis de los resultados de los test según diagnóstico de EM o CIS.

Tabla 28 Análisis de los resultados de la puntuación directa de los test y forma clínica de EM.

Tabla 29 Análisis de los resultados de los test en puntuaciones directas y depresión.

Tabla 30 Resultados de los test según la presencia de fatiga o no.

Tabla 31 Análisis de los resultados de las puntuaciones directas de los test y nivel de estudios.

Tabla 32 Correlación entre edad y resultados de los test.

Tabla 33 Correlación entre tiempo de evolución de la EM y resultados de los test.

Tabla 34 Correlación entre EDSS y resultados de los test.

Tabla 35 Sensibilidad y Especificidad de los test para el diagnóstico de DC.

Tabla 36 Análisis de Hc y MSCF según la forma clínica de la EM.



**ANEXOS**

---



Anexos

Anexo 1. Cuadernillo de recogida de datos.

Código individuo: Numero de Historia Clínica del Hospital Clínico

Edad actual

Fecha de nacimiento

Sexo hombre mujer

Edad de inicio de enfermedad

Edad de diagnóstico

Diagnóstico EM CIS

Forma clínica de inicio CIS RR PP PR

Forma clínica actual CIS RR PP SP PR

Si procede: Edad de inicio de la forma EMSP

Síntoma de inicio Sensitivo

Cerebeloso –TroncoEncefálico

Motor

NO

Medular

Multifocal

Número de brote antes de tratamiento para la EM

Número de brote con tratamiento para la EM

Tratamiento actual con

Betaferon

Avonex

Rebif 44

Copaxone

AZT

Mitoxantrona

Sin tratamiento activo para la EM

Depresión      No depresión (0-7 Puntos del Hamilton)

Depresión menor (8-12 puntos del Hamilton)

Depresión mayor leve (13-17 puntos del Hamilton)

Depresión mayor moderada (18-29 puntos del Hamilton)

Depresión mayor grave (más de 29 puntos del Hamilton)

Fatiga

Si (puntuación mayor o igual a 5 en el FSS)

No (puntuación menor a 5 en el FSS )

EVA

Puntuación en la EDSS

Situación laboral

Activo

No activo: Algún tipo de incapacidad (parcial o total)

Nivel de estudios

Básicos

Medios

Superiores

Puntuación en los test de la BRB-N

Selective reminding test

LTS

CLTR

DELAYED

Spatial recall test

INMEDIATO

DELAYED

SDMT

Word list generation

Puntuación en los test de la MSCF

PASAT

9- HPT

TWT

Z –score (TOTAL)

Faces symbol test (Correctos en 90 segundos)

Suplementos farmacológicos

Suplemento oral de ácido fólico SI NO

Suplemento oral de B12      SI    NO

Factores de Riesgo Vascular

FUMADOR

HTA

DM

DL

Determinaciones analíticas

NIVELES DE TSH

NIVELES DE B12

NIVELES DE ACIDO FOLICO

NIVELES DE HOMOCISTEINA

## Anexo 2.PASAT.

Patient's initials	Tester signature	Visit no.	Patient no.	Date of examination
1st name/surname				day month year

**Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)****3 seconds rate**

1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5	12	9	6	6	4	10	9	8	15
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13	11	10	8	8	9	14	10	7	6
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6	9	10	9	11	9	8	11	13	12
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10	9	8	15	14	7	6	12	11	4
8	5	7	1	8	2	4	8	7	9
9	13	12	8	9	10	6	13	16	16
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12	4	6	12	11	12	9	4	11	10

Total correct (raw)

--	--	--

## Anexo3.SRT (Selective Reminding Test).

Patient's initials	Tester signature	Visit no.	Patient no.	Date of examination
<small>1st name/surname</small>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <small>day</small> <input type="text"/> <small>month</small> <input type="text"/> <small>year</small>

**Selective Reminding Test (Spanish)**

Words		1	2	3	4	5	6
Aceite	HF						
Brazo	HF						
Agua	HF						
Carta	HF						
Puerta	HF						
Mujer	MF						
Pollo	MF						
Campo	MF						
Billete	HF						
Moto	MF						
Libro	HF						
Vista							

HF ⇒ High Frequency  
 MF ⇒ Medium Frequency  
 LF ⇒ Low Frequency

	1	2	3	4	5	6
Long Term Storage						
Consistent Long Term Retrieval						



Patient's initials	Tester signature	Visit no.	Patient no.	Date of examination
1st name/surname		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<div> <div>day</div> <div>month</div> <div>year</div> </div>

### Selective Reminding Test (Spanish)

#### Instruction:

«Ahora intente decirme otra vez la lista completa de 12 palabras, que hemos estado repitiendo varias veces.»

Tick the respective box in the «delay» column for each word recalled.

#### Delayed Recall

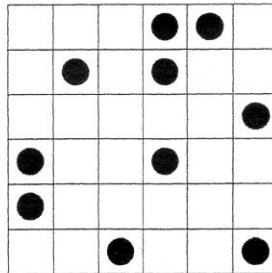
Words (identical to list on page 5)	Delay
Aceite HF	<input type="checkbox"/>
Brazo HF	<input type="checkbox"/>
Agua HF	<input type="checkbox"/>
Carta HF	<input type="checkbox"/>
Puerta HF	<input type="checkbox"/>
Mujer MF	<input type="checkbox"/>
Pollo MF	<input type="checkbox"/>
Campo MF	<input type="checkbox"/>
Billete HF	<input type="checkbox"/>
Moto MF	<input type="checkbox"/>
Libro HF	<input type="checkbox"/>
Vista	<input type="checkbox"/>
Total Delay (Number of recalled words)	<input type="text"/>

HF ⇒ High Frequency  
 MF ⇒ Medium Frequency  
 LF ⇒ Low Frequency

Anexo 4. Spatial Recall Test.

Patient's initials	Tester signature	Visit no.	Patient no.	Date of examination
<small>1st name/surname</small>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> <small>day</small> <input type="text"/> <small>month</small> <input type="text"/> <small>year</small>

**Spatial Recall Test**



**Trial 1**


Number correct:

Number confabs.:

**Trial 2**


Number correct:

Number confabs.:

**Trial 3**


Number correct:

Number confabs.:

Patient's initials	Tester signature	Visit no.	Patient no.	Date of examination
1st name/surname				day month year

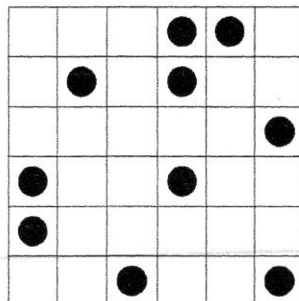
## Spatial Recall Test

### Delayed Recall

Place the empty 6x6 checkerboard in front of the subject.  
Ten checkers are placed to the side of the design.  
The subject is then told,

*«Quiero que haga nuevamente el dibujo, que hemos  
hecho varias veces.»*

Record correct responses and confabulations as before.



### Delayed Recall


Number correct:

Number confabs.:

## Anexo 5. Formulario del SDMT.

┌	>	┐	◡	+	┐	)	◡	(
1	2	3	4	5	6	7	8	9

( ┐ ◡ ( ┌ > ◡ ┐ ( > || ◡ ( > ( ◡

┐ > ( ◡ ┐ > ┌ ┐ ( ◡ > ◡ ┐ ┌ )

┐ ┐ + ) ( ┌ + ┐ ) ┐ ◡ ◡ ┌ ┐ +

◡ ┐ ┐ ( > ┐ ( ┐ > + ◡ ) ┌ > ┐

◡ ┐ ) ┌ > + ┐ ┐ ◡ ┌ + ◡ ◡ ) (

> ◡ + ◡ ┌ > ┐ ◡ ( + ◡ ┐ > ) ┐

◡ ) + ◡ ┌ + ) ┐ ( ◡ ◡ ( ┐ ┌ >

┐ ◡ ( > ┐ ◡ ( > ◡ + ┌ ┐ ┐ ) ◡

## Anexo 6. Formulario del Word List Generation.

Patient's initials	Tester signature	Visit no.	Patient no.	Date of examination
1st name/surname				day month year

**Word List Generation**

Time of examination

02 hr min

**FRUTAS Y HORTALIZAS**

	Number correct	
	Perseverations	
	Intrusions	

## Anexo 7. Formulario del Faces Symbol Test.

[illegible]

Anexo 8. Escala de depresión de Hamilton.

Marque con un círculo al final de cada síntoma lo que ha experimentado de forma casi diaria en el último mes.

- Humor depresivo (tristeza, desesperanza, desamparo, sentimiento de inutilidad)
  - Ausente
  - Estas sensaciones las expresa solamente si le preguntan cómo se siente
  - Estas sensaciones las relata espontáneamente
  - Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto)
  - Manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal en forma espontánea
- Sentimientos de culpa
  - Ausente
  - Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente
  - Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones
  - Siente que la enfermedad actual es un castigo
  - Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales de amenaza
- Suicidio
  - Ausente
  - Le parece que la vida no vale la pena ser vivida
  - Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morir
  - Ideas de suicidio o amenazas

- Intentos de suicidio (cualquier intento serio)
  - Insomnio precoz
- No tiene dificultad
- Dificultad ocasional para dormir, por ej. más de media hora el conciliar el sueño
- Dificultad para dormir cada noche
  - Insomnio intermedio
- No hay dificultad
- Esta desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche
- Esta despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar)
  - Insomnio tardío
- No hay dificultad
- Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir
- No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
  - Trabajo y actividades
- No hay dificultad
- Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos)
- Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión y vacilación)
- Disminución del tiempo actual dedicado a actividades o disminución de la productividad
- Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Solo se compromete en las pequeñas tareas, o no puede realizar estas sin ayuda.



- Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y lenguaje, facultad de concentración disminuida, disminución de la actividad motora)
  - Palabra y pensamiento normales
  - Ligero retraso en el habla
  - Evidente retraso en el habla
  - Dificultad para expresarse
  - Incapacidad para expresarse
- Agitación psicomotora
  - Ninguna
  - Juega con sus dedos
  - Juega con sus manos, cabello, etc.
  - No puede quedarse quieto ni permanecer sentado
  - Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios
- Ansiedad psíquica
  - No hay dificultad
  - Tensión subjetiva e irritabilidad
  - Preocupación por pequeñas cosas
  - Actitud aprensiva en la expresión o en el habla
  - Expresa sus temores sin que le pregunten
- Ansiedad somática (signos físicos de ansiedad: gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, indigestión, etc.; cardiovasculares: palpitaciones, cefaleas; respiratorios: hiperventilación, suspiros; frecuencia de micción incrementada; transpiración).

- Ausente

- Ligera

- Moderada

- Severa

- Incapacitante

- Síntomas somáticos gastrointestinales

- Ninguno

- Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen

- Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales

- Síntomas somáticos generales

- Ninguno

- Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias. Cefaleas, algias musculares.

- Pérdida de energía y fatigabilidad. Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2

Síntomas genitales (tales como: disminución de la libido y trastornos menstruales)

- Ausente

- Débil

- Grave

- Hipocondría

- Ausente

- Preocupado de sí mismo (corporalmente)

- Preocupado por su salud
- Se lamenta constantemente, solicita ayuda
  - Pérdida de peso
- Pérdida de peso inferior a 500 gr. en una semana
- Pérdida de más de 500 gr. en una semana
- Pérdida de más de 1 Kg. en una semana
  - Introspección (insight)
- Se da cuenta que está deprimido y enfermo
- Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo.

## Anexo 9. Escala de Intensidad de Fatiga.

*Conteste a las siguientes afirmaciones, según los criterios de la siguiente escala.*

**TOTAL DESACUERDO 1 2 3 4 5 6 7 TOTALMENTE DE ACUERDO**

1.- Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado.	1	2	3	4	5	6	7
2.- El ejercicio me produce fatiga.	1	2	3	4	5	6	7
3.- Me fatigo fácilmente.	1	2	3	4	5	6	7
4.- La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico.	1	2	3	4	5	6	7
5.- La fatiga me produce con frecuencia problemas.	1	2	3	4	5	6	7
6.- La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado.	1	2	3	4	5	6	7
7.- La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades.	1	2	3	4	5	6	7
8.- La fatiga en uno de mis tres síntomas que más me incapacitan.	1	2	3	4	5	6	7
9.- La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social.	1	2	3	4	5	6	7

**TOTAL:**

## BIBLIOGRAFÍA

---



Bibliografía.

1. Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet*. 2008; 372(9648):1502-1517.
2. Staff N, Lucchinetti C, Keegan B. Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009; 66(9):1139-1143.
3. Chiaravalloti N, De Luca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12):1139-1151.
4. Rao S, Leo G, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991; 41(5):685-691.
5. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Matysi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009; 66(9):1144-1150.
6. Gilchrist A, Creed F. Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *J Psychosom Res*. 1994; 38(3):193-201.
7. Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998; 338(15):1042-1050.
8. O'Suilleabhain P, Sung V, Hernandez C, Lacritz L, Dewey R, Bottiglieri T, et al. Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. *Arch Neurol*. 2004; 61(6):865-868.
9. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques P, Rosenberg I, D'Agostino Rea. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(7):476-483.
10. Russo C, Morabito F, Luise F, Piromalli A, Battaglia L, Vinci A, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008; 255(1):64-69.
11. Teunissen C, Killestein J, Kragt J, Polman C, Dijkstra C, Blom H. Serum homocysteine levels in relation to clinical progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(12):1349-1353.
12. Flamm ES. The neurology of Jean Cruveilhier. *Med Hist*. 1973; 17(4):343-355.
13. Murray TJ. Robert Carswell: the first illustrator of MS. *Int MS J*. 2009; 16(3):98-101.

14. <http://www.segoviaesclerosis.org>[homepage on internet]. [Online]. [cited 2015 Abril 9].
15. Gonzalez D, Villoslada P. Donde todo comenzo.:La historia de la esclerosis multiple. In Villoslada P, editor. Esclerosis Multiple. Barcelona: Marge medica books; 2010. p. 179-190.
16. Charcot J. Histologie de la sclerosis en plaques. 1868. Gazette des hopitaux (Paris).
17. [www.msif.org](http://www.msif.org). [Online]. [cited 2015 Abril 7. Available from: <http://www.msif.org/about-ms/what-is-ms/>].
18. Fernández O, Rodriguez-Antiguedad A. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple. In Villoslada P, editor. Esclerosis Múltiple. 1st ed. Barcelona: Marge Medica Books; 2010.
19. Thompson AJ. [www.msif.org](http://www.msif.org). [Online].; 2013 [cited 2015 Abril 8. Available from: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>].
20. Otero-Romero S, Roura P, Sola J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler*. 2013; 19(2):245-248.
21. Kurtzke J. Multiple sclerosis in time and space geografic clues to cause. *J neurovirol*. 2000; 6(Suppl2):S134-S140.
22. García J, Rodriguez S, Sosa M, Batista E, Corujo E, Et al. Prevalence of Multiple sclerosis in Lanzarote(Canary Islands). *Neurology*. 1989; 39(2 Pt 1):265-267.
23. Matias-Guiu J, Bolumar F, Martin R, Insa R, Casquero P, Molto J, et al. Multiple sclerosis in Spain: an epidemiological study of the Alcoy. *Acta Neurol Scand*. 1990; 81(6):479–493.
24. Ares B, Prieto J, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela(Galicia,Spain). *Mult Scler*. 2007; 13(2):262–264.
25. Benito-Leon J, Marin E, Villar M, Felgueroso E, Marrero C, Guerrero A, et al. Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol*. 1998; 98(4):238–242.
26. Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona,Catalonia,norther Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58(5):577–581.
27. Fernández O, Fernández V, Martinez-Cabrera V, Mayorga C, Alonso A, Leon A, et al. Multiple sclerosis in Gypsies from southern Spain:prevalence, mitochondrial DNA haplogroups and HLA clas II association. *Tissue Antigens*. 2008; 71(5):426–433.
28. Fernández O, Luque G, San Roman C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Vélez-Málaga, southern. *Neurology*. 1994; 44(3 Pt



- 1):425–429.
29. Modrego P, Pina M, Lopez A, Errea J. Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol*. 1997; 244(3):182–185.
30. Modrego P, Pina M. Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragón, Spain. *J Neurol Sci*. 2003; 216(1):89–93.
31. Pina M, Ara J, Modrego P, Morales F, Capablo J. Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, Northern Spain: is Spain a zone of high risk for this disease? *Neuroepidemiology*. 1998; 17(5):258–264.
32. Uria D, Calatayud M, Virgala P, Diaz A, Chamizo C, Dean G. Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain. *Acta Neurol Scand*. 1997; 96(6):375–379.
33. Aladro Y, Alemany M, Perez-Vieitez M, Amela R, Conde M, Reyes M, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology*. 2005; 24(1–2):70–75.
34. Hernandez M. Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands(Spain): a study on the island of La Palma. *J Neurol*. 2002; 249(10):1378–1381.
35. Casqueroa P, Villoslada P, Montalban X, Torrent M. Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic Islands, Spain. *Neuroepidemiology*. 2001; 20(2):129–133.
36. Bártulos M, Marzo M, Estrella L, Bravo Y. Estudio epidemiológico de la esclerosis múltiple en La Rioja. *Neurología*. 2014; S 0213-4853(14)124-128.
37. Fernández O, Fernandez V, Guerrero M. *Esclerosis Múltiple*. 2nd ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2005.
38. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin D, Ashton R, Ebers G. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013; 81(2):184-192.
39. Lublin F, Miller A. Esclerosis múltiple y otras enfermedades del sistema nervioso central. In Bradley , editor. *Neurología Clínica*. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 1595—1626.
40. Kingwell E, Marriott J, Jette N, Pringshein T, Makhani N, Morrow S, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a sistematic review. *BCM Neurology*. 2013; 13:128.
41. Disanto G, Ramagopalan S. On the sex ratio of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013; 19(1):3-4.

42. Frohman E, Racke MK, Raine CS. Multiple Sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9):942-955.
43. Trapp B, Peterson J, Ransohoff R, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998; 338(5):278-285.
44. Bo L, Vedeler CA, Nyland H, et al. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult Scler*. 2003; 9:323-331.
45. Lutton JD, Winston R, Rodman TC. Multiple Sclerosis: etiological mechanisms and future directions. *Ezp Biol Med*. 2004; 229(1):12-20.
46. Cassan C, Liblau R. Immune tolerance and control of CNS autoimmunity: from animal models to MS patients. *J Neurochem*. 2007; 100(4):883-892.
47. Derfuss T, Linington C, Hohlfeld R, Meinl E. Axo-glial antigens as targets in multiple sclerosis: implications for axonal and grey matter injury. *J Mol Med*. 2010; 8(8):753-761.
48. Bennet J, Stuve O. Update on Inflammation, Neurodegeneration, and Immunoregulation in Multiple Sclerosis: therapeutic implications. *Clin Neuropharm*. 2009; 32(3):121-132.
49. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9(6):393-407.
50. Schreiner B, Heppner F, Becher B. Modeling multiple sclerosis in laboratory animals. *Semin Immunopathol*. 2009; 31(4):479-495.
51. Von Büdinge H, Palanichamy A, Lehmann-Horn K, Michel B, Zamvil S. Update on the Autoimmune Pathology of Multiple Sclerosis: B-Cells as Disease-Drivers and Therapeutic Targets. *Eur Neurol*. 2015; 73(3-4):238-246.
52. Henderson A, Barnett M, Parratt J, Prineas J. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol*. 2009; 66(6):739-753.
53. Dymant D, Ebers G, Sadovnick A. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2004; 3(2):104-110.
54. Oksenberg J, Hauser S. Genetics of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2005; 23(1):61-75.
55. Koch-Henriksen N, Sorensen P. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010; 9(5):520-532.
56. Sawcer S, Franklin R, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014 J; 13(7):700-709.

57. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis J, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* 2015; 14(3):263-273.
58. Koch M, Metz L, Agrawal S, Yong V. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013; 15;324(1-2):10-16.
59. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2013; 13(12 Suppl):3-9.
60. Rito Y, Fernandez A, Escalante C, Gutierrez E, Barboza M, Rivas V, et al. Vitamin D in multiple sclerosis patients: Not the same risk for everybody. *Mult Scler.* 2015; [Epub ahead of print].
61. Arruti M, Castillo-Triviño T, Egüés N, Olascoaga J. Smoking and multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2015; 60(4):169-78.
62. Maranduba C, De Castro S, de Souza G, Rossato C, da Guia F, Valente M, et al. Intestinal Microbiota as Modulators of the Immune System and Neuroimmune System: Impact on the Host Health and Homeostasis. *J Immunol Res.* 2015; 931574.
63. Riccio P, Rossano R. Nutrition Facts in Multiple Sclerosis. *ASN Neuro.* 2015; 7(1):1–20.
64. Smith K, McDonald I, Miller D, Lassman H. The pathophysiology of multiple sclerosis. In McAlpine , editor. *Multiple sclerosis.* Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 601-658.
65. Shimizu F, Kanda T. Disruption of the blood-brain barrier in inflammatory neurological diseases. *Brain Nerve.* 2013; 65(2): 165-176.
66. Larochelle C, Alvarez J, Prat A. How do immune cells overcome the blood-brain barrier in multiple sclerosis? *FEBS Lett.* 2011; 585(23):3770-80.
67. Mayo L, Quintana F, Weiner H. The innate immune system in demyelinating disease. *Immunol Rev.* 2012; 248(1):170-187.
68. Miyara M, Gorochov G, Ehrenstein M, Musset L, Sakaguchi S, Amoura Z. Human FoxP3+ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2011; 10(12):744-755.
69. Rio J, Montalban X. Current description of multiple sclerosis. *Med Clin (Barc).* 2014; 143 Suppl 3:3-6.
70. Lublin F, Reingold S. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology.* 1996; 46(4):907–911.

71. Carnero E. Síndrome radiológico aislado: ¿esclerosis múltiple preclínica o asintomática? *Neurol Arg.* 2015; 7(2):105-111.
72. Granberg T, Martola J, Kristoffersen-Wilberg M, Aspelin P, Fredikson S. Radiologically isolated syndrome-incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, systematic review. *Mult Scler.* 2013; 19(3):271–280.
73. Comité ad hoc del grupo de estudio de enfermedades desmielinizantes. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple 2007 Barcelona: Prous Science; 2007.
74. Lublin F, Reingold S, Cohen J, Cutter G, Sørensen P, Thompson A, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014; 83(3):278-286.
75. Sand IK. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2015; 28(3):193-205.
76. Muto M, Mori M, Sato Y, Uzawa A, Masuda S, Uchida T, et al. Current symptomatology in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Eur J Neurol.* 2015; 22(2):299-304.
77. Rio J, Comabella M, Tintoré M, Montalban X. Esclerosis múltiple. In Pascual J, editor. *Tratado de Neurología.* Madrid: Luzan 5; 2012. p. 583-610.
78. Ayuso T, Aliseda D, Ajuría I, Zandio B, Mayor S, Navarro M. Inflammatory optic neuritis. *An Sist Sanit Navar.* 2009; 32(2):249-263.
79. Frohman E, Frohman T, Zee D, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neuro.* 2005; 4(2):111-121.
80. Strober L. Fatigue in multiple sclerosis: a look at the role of poor sleep. *Front Neurol.* 2015; 12;6:21.
81. Weier K, Banwell B, Cerasa A, Collins D, Dogonowski A, Lassmann H, et al. The role of the cerebellum in multiple sclerosis. *Cerebellum.* 2015; 14(3):364-374.
82. Previnaire J, Lecourt G, Soler J, Denys M. Sexual disorders in men with multiple sclerosis: Evaluation and management. *Ann Phys Rehab Med.* 2014; 57(5): 329–336.
83. Cordeau D, Courtois F. Sexual disorders in women with MS: Assessment and management. *Ann Phys Rehab Med.* 2014; 57(5) : 337–347.
84. Amarenco G, de Sèze M, Ruffion A, Sheikh Ismael S. Clinical and urodynamic evaluations of urinary disorders in multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014; 57(5):277-87.

85. Harrison A, McCracken L, Bogosian A, Moss-Morris R. Towards a better understanding of MS pain: a systematic review of potentially modifiable psychosocial factors. *J Psychosom Res.* 2015; 78(1):12-24.
86. Bermejo P, Oreja-Guevara C, Díez-Tejedor E. El dolor en la esclerosis múltiple: prevalencia, mecanismos, tipos y tratamiento. *Rev Neurol.* 2010; 50(2): 101-108.
87. Marrie R, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen , et al. The incidence and prevalence os psychiatric disorders in multiple sclerosis : a systematic review. *Mult Scler.* 2015; 21(3):305-317.
88. Estruch B. Comorbilidad en esclerosis múltiple y su abordaje asistencial. *Med Clin (Barc).* 2014; 143 (Suppl 3):13-8.
89. González JP. Tratamiento sintomático y del brote de esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc).* 2014; 143 (Suppl 3):39-43.
90. Fernández O. Retos futuros de la esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc).* 2014; 143(Suppl 3):44-47.
91. Brownlee W, Swanton J, Altmann D, et al.. Earlier and more frequent diagnosis of multiple sclerosis using the McDonald criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(5):584-585.
92. Polman C, Reingold S, Banwell B, Clanet M, Cohen J, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69(2):292-302.
93. Rovira A. Resonancia magnética en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. *Radiología.* 2001; 43(10):465-476.
94. Filippi M, Rocca M, Calabrese M, Sormani M, Rinaldi F, Perini P, et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology.* 2010; 75(22):1988-1994.
95. Rovira A, Tintore M, Alvarez-Cermeño J, Izquierdo G, Prieto J. Recommendations for using and interpreting magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurología.* 2010; 25(4):248-265.
96. Fernández O, Arroyo-González R, Rodríguez-Antigüedad A, García-Merino J, Comabella M, Villar L. Biomarcadores en Esclerosis Múltiple. *Rev Neurol.* 2013; 56(7):375-390.
97. Ferraro D, Simone A, Bedin R, Galli V, Vitetta F, Federzoni L, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal IgM bands predict early conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome. *J Neuroimmunol.* 2013; 257(1-2):76-81.

98. Villar L, Casanova B, Ouamara N, Comabella M, Jalili F, Leppert D, et al. Immunoglobulin M oligoclonal bands: biomarker of targetable inflammation in primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014; 76(2):231-240.
99. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Montalban X. Tomografía de coherencia óptica en esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2012; 54(9): 556-63.
100. García Merino J. Current therapy of multiple sclerosis. *Med Clin (Barc)*. 2014; 143 (Suppl 3):19-22.
101. García J, Sainz A. Tratamiento para modificar la historia natural de la enfermedad. In Antigüedad AR, editor. *Guía Oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple*. Madrid: Luzan; 2014. p. 77-86.
102. Cocco E, Marrosu M. The current role of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother*. 2014; 14(6), 607–616.
103. Sormani M, Signori A, Stromillo M, Stefano N. Refining response to treatment as defined by the Modified Rio Score. *Mult Scler*. 2014; 19(9):1246-1247.
104. Rotstein R, Healy B, Malik M, Chitnis T, Weiner H. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015; 72(2):152-158.
105. Oh J, O'Connor P. Established disease-modifying treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015; 28(3):220-229.
106. Oh J, O'Connor P. Novel and imminently emerging treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015; 28(3):230-236.
107. LaMantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, Rigon G, Frau S, Berardo F, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD 009333.
108. Meca J, Hernandez R, Carreon E. Oral treatments in multiple sclerosis. *Med Clin (Barc)*. 2014; 143 (Suppl 3):39-43.
109. Galan V, Casanova I, Arroyo R. Anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2014; 143(Supl3):30-34.
110. Pawate S, Bagnato F. Newer Agents in the Treatment of Multiple Sclerosis. *The Neurologist*. 2015; 19(4):104–117.
111. Mancardi G, Saccardi R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple

- sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008; 7(7):626-636.
112. Mancardi G, Sormani M, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis A phase II trial. *Neurology.* 2015; 84(10):981–988.
113. Hauser S, Chan J, Oksenberg J. Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol.* 2013; 74(3):317-327.
114. Fernández O. Integrating the tools for an individualized prognosis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013; 331(1-2):10-13.
115. Olascoaga J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2010; 51(5): 279-288.
116. Hiele Kvd, van Gorp D, Heerings M, van Lieshout I, Jongen P, Reneman M, et al. The MS@Work study: a 3-year prospective observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *BMC Neurol.* 2015 Aug; 12;15:134.
117. Izquierdo G. Multiple sclerosis: socioeconomic effects and impact on quality of life. *Med Clin.* 2014; 143( Supl 3):7-12.
118. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Ali Cherif A, et al. Early cognitive impairment in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007; 13(1):302-317.
119. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2010; 16(1): 62-67.
120. Rocca M, Amato M, De Stefano N, Enzinger C, Geurts J, Penner I, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015; 14(3): 302–317.
121. Pöttgen J, Stephanie I, Penner I, Heesen C, Moritz S. Managing Neuropsychological Impairment in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2015; 17(3):130–137.
122. López C. Deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple. In Fernández O, Arroyo R, editors. *Manifestaciones clínicas atípicas, deterioro cognitivo y supervivencia en la esclerosis múltiple(monografías en Esclerosis Múltiple)*. Madrid: Acción médica; 2013. p. 27-52.
123. Arnett P, Forn C. Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2007; 44(3): 166-172.

124. Duque P, Ibáñez J, Del Barco A, Sepulcre J, De Ramón E, Fernández O, et al. Normalización y validación de la batería neuropsicológica breve como test neuropsicológico de referencia en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2012; 54(5): 263-270.
125. Rao S, Cognitive Function Study Group, National Multiple. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test in multiple sclerosis. New York: National Multiple; 1990.
126. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler.* 2006; 12(2):187-195.
127. Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato M. A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol.* 2009; 23(2):268-275.
128. Benedict R, Fischer J, Archival C, Arnett P, Beatty W, Bobholz J, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol.* 2002; 16(3): 381-397.
129. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict R. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler.* 2009; 15(9):1077-1084.
130. Benedict R, Amato M, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurology.* 2012; 12:55.
131. Fischer J, Rudick R, Cutter, Reingold S, for the National MS Society Clinical. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler.* 1999; 5(4): 244-250.
132. Sonder J, Burggraaff S, Knol D, Polman C, Uitdehaag M. Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2014; 20(4) 481-488.
133. Scherer P, Penner I, Rohr A, Boldt H, Ringel I, Wilke-Burger, et al. The Faces Symbol Test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Mult Scler.* 2007; 13(3):402-411.
134. Breitkopf S, Scherer P, Kaskel P, et al. The Faces Symbol Test allows a reliable cognitive screening in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005; 11: S71.



135. Rosti-Otajärvi E, Ruutiainen J, Huhntala H, Hämäläinen P. Cognitive performance profile in different phenotypes of MS with cognitive complaints. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2014; 3(4):463-472.
136. Benedict R, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006; 12(4): 549–558.
137. Goverover Y, Genova H, Hillary F, De Luca J. The relationship between neuropsychological measures and the Timed Instrumental Activities of Daily Living task in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007; 13(5):636-44.
138. Schependom JV, D'hooghe M, Cleynhens K, D'hooge M, Haelewyck M, De Keyser J, et al. Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Mult Scler*. 2015; 21(1):83-91.
139. Guimarães J, Sa M. Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2012 May; 24;3:74.
140. Sohlberg M, Mateer C. Effectiveness of an attention-training program. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1987; 9(2): 117-130.
141. Langdon D. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24(3):244–249.
142. Benedet M, Alejandre M. TAVEC: test de aprendizaje verbal España-Complutense: manual. Madrid: TEA Ediciones; 1998.
143. Schultheis M, Weisser V, Ang J, et al. Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010; 91(3):465–473.
144. Rogers J, Panegyres P. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci*. 2007; 14(10):919-927.
145. Drew M, Tippet L, Starkey N, Isler R. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008; 23(1):1-19.
146. Prakash R, Snook E, Lewis J, Motl R, Kramer A. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2008; 14(9):1250-1261.
147. Gallo A, Esposito F, Sacco R, Docimo R, Bisecco A, Della Corte M, et al. Visual resting-state network in relapsing-remitting MS with and without previous optic neuritis. *Neurology*. 2012; 79(14):1458-1465.
148. Vleugels L, Lafosse C, Van Nunen A, Nachtergaele S, Ketelaer P, Charlier M, et al. Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with

- neuropsychological tasks. *Mult Scler*. 2000; 6(4):241-254.
149. Strober L, Rao S, Lee J, Fischer E, Rudick R. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18 year follow-up study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014; 3(4):473-481.
150. Pardini M, Uccelli A, Grafman J, et al. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg*. 2014; 85(9):1035–1037.
151. Patti F, De Stefano M, Lavorgna L, Messina S, Chisari C, Ippolito D, et al. Lesion Load may predict long-term cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2015; 10(3):e120754.
152. Messina S, Patti F. Gray matters in multiple sclerosis: cognitive impairment and structural MRI. *Mult Scler Int*. 2014; 609694.
153. Maneiro C, Caramia F, Pozzilli C, Pisani A, Pestalozza I, Borreillo G, et al. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2004; 21(3):858-867.
154. Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, Tscherner M, et al. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2011; 17(2):173-180.
155. Labiano A, ML, Aladro Y, Ayuso L, Mitchell A, Puertas V, et al. A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2015; 17.
156. Uher T, Blahova J, Horakova D, Bergsland N, Tyblova M, Benedict R, et al. Longitudinal MRI and neuropsychological assessment of patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol*. 2014; 261(9):1735-1744.
157. Borghi M, Cavallo M, Carletto S, Ostacoli L, Zuffranieri M, Picci R, et al. Presence and Significant Determinants of Cognitive Impairment in a Large Sample of Patients with Multiple Sclerosis. *PLoS ONE*. 2013; 8(7): e69820.
158. Denney R, Lynch S, Parmenter B. A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: Speed matters. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008; 267(1-2): 129–136.
159. Potagas C, Giogkarakis E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*. 2008; 267(1-2):100-106.
160. Lynch S, Parmenter B, Denney D. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005; 11(4):469-476.

161. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015; 22 [Epub ahead of print].
162. Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, Samaranch L, Pastor P, Villaoslada P. Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Mult Scler*. 2008; 14(7): 947–953.
163. Christodoulou C, Melville P, Scherl W, Macallister W, Abensur R, Troxell R, et al. Negative affect predicts subsequent cognitive change in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009; 15(1):53-61.
164. Niino M, Mifune N, Kohriyama T. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014; 6;14:3.
165. Nunnari D, De Cola M, D'Aleo G, Rifici C, Russo M, Sessa E, et al. Impact of depression, fatigue, and global measure of cortical volume on cognitive impairment in multiple sclerosis. *Biomed Res Int*. 2015; 519785.
166. Hildebrandt H, Eling P. A longitudinal study on fatigue, depression, and their relation to neurocognition in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2014; 36(4):410-417.
167. Lubrini G, Periañez J, Ríos-Lago M, Frank A. Velocidad de procesamiento en la esclerosis multiple remitente recurrente: el papel de los síntomas depresivos. *Rev Neurol*. 2012; 55(10):585-592.
168. Jougleux-Vie C, Duhin E, Deken V, Outteryck O, Vermersch P, Zéphir H. Does Fatigue Complaint Reflect Memory Impairment in Multiple Sclerosis? *Mult Scler Int*. 2014; 692468.
169. Páramo M, Izquierdo G. Fatiga en esclerosis múltiple. *Esclerosis Múltiple*. 2007 Dic; 1, nº 5.
170. Morrow S, Weinstock-Guttman B, Munschauer F, Hojnacki D, Benedict R. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. *Mult Scler*. 2009; 15(8):998-1005.
171. Lehmann P, Eling P, Kastrup A, Grothues O, Hildebrandt H. Self-reported sleep problems, but not fatigue, lead to decline in sustained attention in MS patients. *Mult Scler*. 2013; 19(4):490-497.
172. Anhoque C, Biccas-Neto L, Domingues S, Teixeira A, Domingues R. Cognitive impairment is correlated with reduced quality of life in patients with clinically isolated syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013; 71(2):74-77.

173. Glanz G, Healy B, Rintell D, Jaffin S, Bakshi R, Weiner H. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2010; 290(1-2):75-79.
174. Sistiaga A, Castillo-Triviño T, Aliri J, Gaztañaga M, Acha J, Arruti M, et al. Cognitive performance and quality of life in multiple sclerosis in Gipuzkoa. *Rev neurol.* 2014; 58(8): 337-344.
175. Baumstarck-Barrau K, Simeoni M, Reuter F, Klemm I, Aghababian V, Pelletier J, et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC Neurol.* 2011; 2;11:17.
176. Baughman B, Basso M, Sinclair R, Combs D, Roper B. Staying on the job: The relationship between work performance and cognition in individuals diagnosed with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2015; 37(6):630-640.
177. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Scarpazza C, Capra R. Natalizumab Significantly Improves Cognitive Impairment over Three Years in MS: Pattern of Disability Progression and Preliminary MRI Findings. *PLoS One.* 2015; 6;10(7).
178. Amato M, Langdon D, Montalban X, Benedict R, DeLuca J, Krupp L, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol.* 2013; 260(6):1452-1468.
179. Stuifbergen A, Becker H, Morgan S, Morrison J, Perez F. Home-Based Computer-Assisted Cognitive Training: Feasibility and Perceptions of People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2011; 13(4):189-198.
180. González-Porrás J, Pérez-López E, Alberca I, Lozano F. Influencia de la mutación C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en la enfermedad tromboembólica venosa. *Angiología.* 2010; 62(1): 26-32.
181. Ansari R, Matha A, Mallack E, Luo J. Hyperhomocysteinemia and Neurologic disorders: a review. *J Clin Neurol.* 2014; 10(4):281-288.
182. Ientile R, Curro M, Ferlazzo N, Condello S, Caccamo D, Pisani F. Homocysteine, vitamin determinants and neurological diseases. *Front Biosci.* 2010; 1(2):359-372.
183. Martín J, Carles R, Cañizares F, Parra S, Aviles F, Villegas I, et al. Homocisteína y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2010; 50(3):145-151.
184. Jiang B, Chen Y, Yao G, Yao C, Zhao H, Jia X, et al. Effects of differences in serum total homocysteine, folate, and vitamin B12 on cognitive impairment in stroke patients. *BMC Neurol.* 2014; 30;14:217.

185. Da Cunha A, Ferreira A, Loureiro S, da Cunha M, Schmitz F, Netto C, et al. Chronic hyperhomocysteinemia increases inflammatory markers in hippocampus and serum of rats. *Neurochem Res.* 2012; 37(8):1660-1669.
186. Zhu Y, He Z, Liu H. Meta-analysis of the relationship between homocysteine, vitamin B<sub>12</sub>, folate, and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2011 J; 18(7):933-938.
187. Rio J, Montalban J, Tintore M, Codina A, Malinow M. Serum homocysteine levels in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1994; 51(12):1181.
188. Kararizou E, Paraskevas G, Triantafyllou N, Koutsis G, Evangelopoulos M, Mandellos D, et al. Plasma homocysteine levels in patients with multiple sclerosis in the Greek population. *J Chin Med Assoc.* 2013; 76(11):611-614.
189. Zoccolella S, Tortorella C, Iaffaldano P, Drenzo V, D'Onghia M, Paolicelli D, et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients with multiple sclerosis are associated with male gender. *J Neurol.* 2012; 259(10):2105-2110.
190. Triantafyllou N, Evangelopoulos M, Kimiskidis V, Kararizou E, Boufidou F, Fountoulakis K, et al. Increased plasma homocysteine levels in patients with multiple sclerosis and depression. *Ann Gen Psychiatry.* 2008; 9;7:17.
191. Ramsaransing G, Fokkema M, Teelken A, Arutjunyan A, Koch M, De Keyser J. Plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(2):189-192.
192. Moghaddasi M, Mamarabadi M, Mohebi N, Razjouyan H, Aghaei M. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in Iranian patients with Multiple Sclerosis: a case control study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115(9):1802-1805.
193. Kocer B, Engur S, Ak F, Yilmaz M. Serum vitamin B12, folate, and homocysteine levels and their association with clinical and electrophysiological parameters in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2009; 16(3):399-403.
194. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983; 33(11):1444-52.
195. Izquierdo G, Ruiz-Peña J. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2003; 36(2): 145-152.
196. Rudick R, Antel J, Confavreux C, Cutter G, Ellison G, Fischer J, et al. Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol.* 1997; 42(3):379-382.

197. Fischer J, Rudick R, Cutter G, Reingold S. Nacional Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler.* 1999; 5(4):244-50.
198. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 Feb; 23:56-62.
199. Ramos-Brieva J, Cordero Villafáfila A. Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr.* 1986; 2(14): 324-334.
200. Depression: management of depression in primary and secondary care- NICE. 2004..
201. Krupp L, LaRocca N, Muir-Nash J, Steinberg A. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989; 46(10):1121-1123.
202. Bulbena A, Berrios G, Fernández de Larrinoa P. *Medición Clínica en Psiquiatría Madrid: Masson; 2000.*
203. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen A, Ueland P. Assessment of homocysteine status. *J.Inherit.Metab Dis.* 1997; 20(2):286-294.
204. Amato M, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci.* 2006; 245(1-2):41-46.
205. Amato M, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Della Pina D, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler.* 2010; 16(12):1474-82.
206. Schependrom JV, D'hooghe M, Cleynhens K, D'hooge M, Haelewyx M, De Keyser J, et al. The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2014; 21(9):1219-1225.
207. Savettieri G, Messina D, Andreoli V, Bonavita S, Caltagirone C, Cittadella R, et al. Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2004; 251(10):1208-1214.
208. Papathanasiou A, Messinis M, Georgiou V, Papathanasopoulos P. Cognitive Impairment in Relapsing Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients: Efficacy of a Computerized Cognitive Screening Battery. *ISRN Neurology.* 2014; 151379.
209. Kraus J, Schütze C, Brokate B, et al. Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *J Neurol.* 2005; 252(7):808-813.
210. Huijbregts S, Kalkers N, de Sonnevile L, De Groot V, Polman C. Cognitive impairment and

- decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci.* 2006; 245(1-2):187-194.
211. Jongen P, Wesnes K, Van Geel B, Pop P, Sanders E, Schrijver H, et al. Relationship between working hours and power of attention, memory, fatigue, depression and self-efficacy one year after diagnosis of clinically isolated syndrome and relapsing remitting multiple sclerosis. *PLoS One.* 2014; 9(5):e96444.
212. Siepman T, Janssens A, de Koning I, Polman C, Boringa J, Hintzen R. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol.* 2008; 255(6):910-916.
213. Figved N, Benedic R, Klevan G, Myhr K, Nyland H, Landrø N. Relationship of cognitive impairment to psychiatric symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008; 14(8):1084-1089.
214. Arnett P. Longitudinal consistency of the relationship between depression symptoms and cognitive functioning in multiple sclerosis. *CNS Spectr.* 2005; 10(5):372-382.
215. Landrø N, Celius E, Sletvold H. Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *J Neurol Sci.* 2004; 217(2):211-216.
216. Benedict R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2007; 27(1):78-85.
217. Fischer J. Using the Wechsler memory scale-revised to detect and characterize memory deficits in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol.* 1988; 1(2):111-119.
218. Good K, Clark C, Oger J, Paty D, Klonoff H. Cognitive impairment and depression in mild multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis.* 1992; 180(11):730-732.
219. Kinsinger S, Lattie E, David C. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology.* 2010; 24(5): 573–580.
220. Julian L, Merluzzi N, Mohr D. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007; 13(1):81-86.
221. DeLuca J. Fatigue, cognition, and mental effort. Fatigue as a window to the brain. In DeLuca J. Fatigue, cognition, and mental effort. In: DeLuca J, ed., Cambridge: MIT Press; 2005. p. 37–57.
222. Johnson S, Lange G, DeLuca J, Korn L, Natelson B. The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with chronic fatigue syndrome, multiple

- sclerosis, and depression. *Appl Neuropsychol*. 1997; 4(3):145-53.
223. Villar-Fidalgo M, Del Rey-Sánchez J, Boix-Martínez R, Matías-Prats M, Medrano-Albero M, Moro-Serrano C. Prevalence of hyperhomocysteinemia and associated factors in primary health care. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125(13):487-492.
224. Salemi G, Gueli M, Battaglieri F, Guglielmini E, Ragonese P, Trentacosti A, et al. Blood lipids, homocysteine, stress factors, and vitamins in clinically stable multiple sclerosis patients. *Lipids Health Dis*. 2010; 18;9:19.
225. Sahin S, Aksungar F, Topkaya A, Yildiz Z, Boru U, Ayalp S, et al. Increased plasma homocysteine levels in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007; 13(7):945-946.